



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

INFORME TÉCNICO DA INTRODUÇÃO DA VACINA PENTAVALENTE
Vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae*
tipo b (conjugada)

Brasília - Maio
2012

SUMÁRIO

Apresentação	03
1. Introdução	04
2. Vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> , hepatite B (recombinante) e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (conjugada)	05
2.1. Forma farmacêutica, apresentação e composição	05
2.2. Indicação	06
2.3. Esquema vacinal preconizado e registro no SI-API	06
2.4. Dose e via de administração	09
2.5. Estudos de Eficácia	09
2.6. Uso Simultâneo com Outras Vacinas	09
2.7. Contraindicações	10
2.8. Precauções	10
2.9. Conservação e Validade	11
2.10. Eventos adversos pós-vacinação (EAPV) evidenciados em estudos clínicos	11
2.11. Vigilância eventos adversos pós-vacinação (VEAPV)	14
2.11.1. Fluxo de informações para a vigilância dos EAPV	14
Referências	15

Apresentação

O Sistema Único de Saúde (SUS) está ampliando o Calendário Básico de Vacinação da Criança com a introdução de vacinas pentavalente que previne contra difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B e meningites causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b. Esta será administrada para as crianças com menos de sete anos de idade que estão iniciando ou completando esquema de vacinação a partir do segundo semestre de 2012, conforme as situações descritas no corpo do texto a seguir.

A introdução deste imunobiológico foi possível mediante a política do Ministério da Saúde em fortalecer a capacidade nacional de inovação tecnológica de produção, não só em parceria com laboratórios públicos e com setor privado, mas também com parceiros internacionais para a transferência de tecnologia deste produto e a ampliação do número de vacinas combinadas.

Nesta perspectiva o Ministério da Saúde no prazo de quatro anos, deverá transformar a vacina pentavalente em heptavalente, com a inclusão das vacinas inativada poliomielite e meningite C conjugada, reunindo em apenas uma injeção, vários componentes imunobiológicos. A vacina heptavalente será desenvolvida em parceria com laboratórios Fiocruz/Bio-manguinhos, Instituto Butantan e Fundação Ezequiel Dias. A tecnologia envolvida é resultado de um acordo de transferência entre o Ministério da Saúde, por meio da Fiocruz, e o laboratório Sanofi Pasteur.

1. Introdução

No primeiro ano de vida, as crianças recebem vacinas que previnem contra doenças como sarampo, rubéola, difteria, coqueluche, hepatite B, pneumonias, meningite, rotavírus e poliomielite, entre outras, sendo a maioria delas injetável.

Com o intuito de diminuir o número de injeções em um mesmo momento, foram desenvolvidas as vacinas combinadas, produtos que, numa única apresentação, contêm um número maior de antígenos capazes de estimular a resposta imunológica contra mais de um agente infeccioso, vírus ou bactéria.

O uso das vacinas combinadas traz benefícios como a facilidade de administração, redução da dor e do medo nas crianças, além de diminuir o número de idas aos serviços de saúde, contribuindo para o alcance elevado das coberturas vacinais. Devido a estas vantagens, a maioria dos países prefere utilizar vacinas combinadas e muitos têm aprovado sua introdução.

Outro aspecto importante é a redução dos custos dos imunobiológicos, bem como da logística operacional (armazenamento, transporte, seringas e agulhas).

Neste sentido, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) vem buscando adotar esta estratégia, visando à inclusão de novas vacinas ou a combinação de vacinas já existentes nos calendários de vacinação. Exemplos: introdução da vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba) desde 2002 e da tetravalente (difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenzae* tipo b), em 2003.

A noção de co-administração de múltiplos antígenos em uma única injeção é amplamente aceita e maximiza a eficiência e o custo-efetividade nos programas de vacinação.

Quando são determinados os componentes que devem estar contidos em uma vacina combinada devem ser considerados vários fatores como a epidemiologia, disponibilidade, compatibilidade dos antígenos vacinais, o calendário vacinal vigente, segurança, imunogenicidade, custo-efetividade e eficácia da vacina. A eficácia e segurança da vacina combinada deve ser cuidadosa e sistematicamente avaliada para garantir a sua aceitabilidade pela população.

A vacina DTP/HB/Hib é segura e bem tolerada, com elevada imunogenicidade contra os antígenos componentes. A combinação DTP/HB/Hib é usada na vacinação primária de lactentes que já receberam a primeira dose de hepatite B ao nascimento.

2. Vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) - DTP/HB/Hib

O Ministério da Saúde adquiriu a vacina pentavalente (DTP/HB/Hib) de dois laboratórios produtores, Novartis/Berna e Serum Institute of India Ltd.

As vacinas adquiridas são compostas por toxóides de difteria e tétano, suspensão celular inativada de *Bordetella pertussis*, antígeno de superfície de hepatite B (HBs-Ag), e oligossacarídeos conjugados de *Haemophilus influenzae* do tipo b), como descrito no quadro 1.

As vacinas conjugadas de polissacarídeos-proteínas fazem parte de uma nova classe de vacinas, planejadas para imunizar crianças contra doenças causadas por bactérias cuja virulência está ligada à presença de cápsula de polissacarídeos extracelulares. Isto inclui a cepa de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Estes conjugados foram avaliados em crianças e todos efetivamente elevaram a resposta dependente da célula T. Demonstrou-se clinicamente que as vacinas Hib são capazes de induzir imunidade de proteção nos grupos etários mais suscetíveis (isto é, crianças nos primeiros dois anos de vida).

Estudos realizados com a vacina demonstraram alta imunogenicidade, com taxas de soroproteção equivalentes às da vacina de referência. Entretanto, para garantir a imunidade a médio e longo prazo, é necessário que seja feito o esquema completo de vacinação, incluindo reforço, conforme as normas do PNI.

A aplicação intramuscular da vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) estimula a produção dos respectivos anticorpos. No entanto os reforços são necessários e são realizados com a vacina DTP, de acordo com o calendário básico da criança.

As vacinas cumprem os requisitos de boas práticas recomendados pela OMS e pela Agência Reguladora do País. A seguir serão demonstradas as especificações dos produtos adquiridos pelo PNI.

2.1. Forma farmacêutica, apresentação e composição

A vacina combinada é inteiramente líquida na forma de suspensão injetável apresentada em frasco ou ampola contendo 1 dose de 0,5mL.

O Ministério da Saúde adquiriu a vacina de dois laboratórios produtores: Novartis/Berna e Serum Institute of India.

Quadro 1 - Vacinas pentavalente e forma farmacêutica, apresentação e composição dos diferentes laboratórios

LABORATÓRIOS PRODUTORES	COMPOSIÇÃO
<p>Vacina da Novartis/Berna</p> <p>Suspensão injetável de 0,5 mL</p>	<p>Toxóide purificado de difteria $\geq 7,5$ Lf (não inferior a 30 IU)</p> <p>Toxóide purificado de tétano $\geq 3,25$ Lf (não inferior a 60 IU)</p> <p><i>B. pertussis</i> inativado ≥ 15 OU (não inferior a 4 IU)</p> <p>Oligossacarídeos Hib..... 10μg, conjugados para aproximadamente 25 μg de CRM 197</p> <p>Antígeno de superfície da hepatite B, purificado...10 μg</p> <p>Fosfato de alumínio (adjuvante) ...0,3 mg Al³⁺</p> <p>Excipientes: Cloreto de sódio 4,5 mg e água para injeção;</p> <p>Pode conter traços de tiomersal como resíduo do processo de produção da vacina.</p>
<p>Vacina do laboratório Serum Institute of India Ltd.</p> <p>Suspensão injetável de 0,5 mL</p>	<p>Toxóide diftérico..... ≤ 25 Lf (≥ 30 UI)</p> <p>Toxóide tetânico $\geq 2,5$ Lf (≥ 40 UI)</p> <p><i>B. Pertussis</i> (de célula inteira)...≤ 16 UO ($\geq 4,0$ UI)</p> <p>HBsAg (rDNA)..... ≥ 10 mcg</p> <p>Polissacarídeo capsular purificado de Hib (PRP) conjugado com o toxóide tetânico (proteína transportadora).....10 mcg</p> <p>Adsorvido em fosfato de alumínio, Al³⁺ ..$\leq 1,25$ mg</p> <p>Conservante:</p> <p>Tiomersal.....0,005%</p>

2.2. Indicação

A vacina DTP/HB/Hib é indicada para imunização ativa de crianças a partir de dois meses de idade contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

Com a introdução da vacina pentavalente, reforça-se que em todas as indicações para as vacinas DTPa, DT, Hib e hepatite B em situações especiais, devem ser mantidas as recomendações da Norma para os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.

2.3. Esquema vacinal preconizado e registro no SI-API

A vacinação básica consiste na aplicação de 3 doses, com intervalo de 60 dias (mínimo de 30 dias), a partir de 2 meses de idade.

Os dois reforços necessários serão realizados com a vacina DTP (difteria, tétano e *pertussis*). O primeiro reforço aos de 15 meses de e o segundo reforço aos 4 anos. A idade máxima para aplicação da DTP é de 6 anos 11 meses e 29 dias.

Ressalta-se também que fará parte deste esquema, para os recém-nascidos, a primeira dose nas primeiras 24 horas, preferencialmente nas primeiras 12 horas, com a vacina hepatite B (recombinante).

O boletim e o sistema de informação API possibilita registro de doses aplicadas em crianças <7 anos de idade, com campos que correspondem às idades de <1 ano; 1, 2, 3 e 4 anos e 5 e 6 anos, garantindo que ao administrar esta vacina em crianças entre um ano a <7 anos, o registro seja realizado na grade e campos corretos (caixas específicas).

Considerando que a vacina pentavalente substituirá a vacina Tetra nas três doses do esquema vacinal e também a vacina Hepatite B monovalente após a dose ao nascimento ou até <2meses. É importante verificar a dose correspondente para o registro correto:

Situações	Vacina Penta	Observação	Atenção
Criança menor de 1 mês de vida não vacinada com HB na maternidade (ao nascer)	Administrar a D1 da HB monovalente somente até um mês de vida. Agendar a D1 da vacina Penta aos dois meses de vida e seguir o esquema vacinal da Penta	Nenhuma outra dose da vacina HB monovalente deverá ser aplicada e ou registrada no campo específico desta vacina	A criança ao completar o esquema vacinal com a vacina Penta terá recebido quatro doses da vacina HB, sendo uma com a vacina monovalente HB e outras três com a vacina penta
Criança que no momento da vacinação está com dois meses de idade e que já recebeu D1 da vacina HB (monovalente)	Criança inicia o esquema com a vacina Penta (D1) e agenda as próximas doses (D2 e D3) seguindo o intervalo preconizado entre as doses. Registrar a dose aplicada na caixa específica da vacina penta conforme faixa etária e tipo de dose	Nenhuma outra dose da vacina HB monovalente deverá ser aplicada e ou registrada no campo específico desta vacina	A criança ao completar o esquema vacinal com a vacina Penta terá recebido quatro doses da vacina HB, sendo uma com a vacina monovalente HB e outras três com a vacina penta
Criança com 2 meses a menor de 1 ano de vida sem nenhuma dose da vacina Tetra ou HB	Criança iniciará esquema vacinal com a vacina Penta (D1) e agendar as próximas doses (D2, D3). Registrar a dose aplicada na caixa específica da vacina Penta.	Não será necessária a dose da vacina monovalente HB.	A criança receberá três doses da vacina HB através da vacina Penta.
Criança menor de 1 ano com duas ou três doses da vacina HB monovalente e sem nenhuma dose da vacina Tetra e ou DTP	Criança menor de 1 ano inicia o esquema vacinal com a vacina Penta (D1) e agenda as próximas doses seguindo esquema preconizado (D2, D3). Estas doses deverão ser registradas na caixa específica da vacina Penta.	O esquema da vacina HB será completado (no caso de duas doses anteriores) com a vacina Penta. No caso de três doses anteriores, receberá mais duas doses	Ao término do esquema vacinal a criança terá recebido cinco doses ou seis doses da vacina HB (duas ou três doses com a vacina monovalente e três doses com a vacina Penta).

		através da Penta	
Criança menor de 1 ano com D1 e ou D2 da HB monovalente e com a D1 da vacina Tetra	Criança continuará o esquema vacinal com mais duas doses da vacina Penta (D2, D3) que deverão ser registradas na caixa específica da vacina Penta, conforme o tipo de dose.	O esquema da vacina HB e vacina DTP/Hib (tetra) serão completados com a vacina Penta.	A criança ao terminar o esquema vacinal terá recebido quatro ou cinco doses do componente da vacina HB e três doses dos componentes DTP e Hib. Foram completados com a vacina Penta
Criança menor de 1 ano com doses de hepatite B monovalente e D1 e D2 da vacina Tetra	Criança receberá mais uma dose da vacina Penta (D3) que deverá ser registrada na grade e campo da vacina Penta.	O esquema da vacina HB e vacina DTP/Hib serão completados com a vacina Penta.	A criança complementar seu esquema vacinal com a vacina Penta e o registro obrigatoriamente deverá ser na grade e campos da vacina Penta.
Criança menor de 1 ano sem nenhuma dose da vacina HB monovalente e com três doses da vacina Tetra	Criança não fará uso da vacina Penta. O esquema da vacina HB deverá ser realizado com a HB monovalente e registrado na caixa específica da vacina HB monovalente.	Criança não receberá a vacina Penta	
Criança com idade maior ou igual a 1 ano de idade sem o esquema da DTP/Hib (tetra) ou sem o esquema da HB	Criança iniciará o esquema vacinal com a vacina Penta (D1) contemplando a HB, DTP e Hib. As doses subsequentes (D2 e D3) serão feitas com as vacinas HB monovalente e DTP. O registro de cada dose aplicada deverá ser feito em caixa específica da vacina utilizada e tipo de dose.	A criança fará uso somente de uma dose da vacina Penta, completando os esquemas vacinais com as vacina HB monovalente e DTP.	



Aviso importante

Os reforços aos 15 meses e 4 anos de idade devem ser realizados com a vacina DTP. A idade máxima para aplicação da DTP é de 6 anos 11 meses e 29 dias.

O boletim de registro e o sistema de informação API possibilita registro de doses aplicadas em crianças <7 anos de idade, com campos que correspondem às idades de <1 ano; 1, 2, 3 e 4 anos e 5 e 6 anos, garantindo que ao administrar esta vacina em crianças entre um ano a <7 anos, o registro seja realizado na grade e campos corretos.

2.4. Dose e via de administração

Administrar dose de 0,5 mL da vacina DTP/HB/Hib por via intramuscular, no vasto lateral da coxa, em crianças menores de 2 anos de idade e na região deltóide nas crianças acima de dois anos de idade.

Pode, ainda, ser administrada na região ventro glútea, por estar livre de estruturas anatômicas importantes (não apresenta vasos sanguíneos ou nervos significativos), sendo indicada para qualquer faixa etária.

A vacina não deve ser administrado região dorso glútea, devido ao risco de ciático lesão do nervo (Villarejo e Pascaul, 1993; Pigot, 1988) e a possibilidade de injetar a vacina em gordura, em vez de músculo. Foi mostrado que a injeção de medicamento no tecido adiposo da região dorso glútea podem reduzir a imunogenicidade da hepatite B (Shaw et al, 1989. Alves et al, 2001) e raiva (Fishbein et al, 1988). Também não pode ser administrada na região intradérmica pois pode induzir a uma resposta imunitária insatisfatória.

Não deve ser administrada em um vaso sanguíneo (endovenosa).

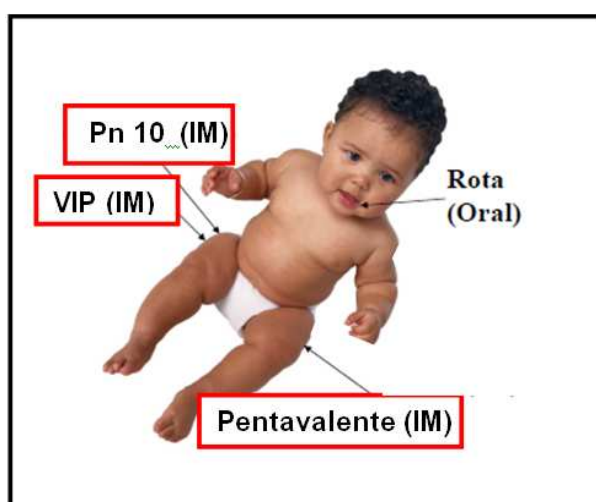
2.5. Estudos de Eficácia

Conforme ensaios clínicos, as vacinas pentavalentes, tanto os sinais quanto os sintomas foram monitorizados de forma muito ativa em todos os indivíduos durante cinco a sete dias a seguir à administração da vacina e não foram registradas quaisquer reações adversas graves às vacinas durante o curso dos ensaios.

2.6. Uso Simultâneo com Outras Vacinas

Muitas vacinas podem ser administradas ao mesmo tempo de maneira segura e efetiva. Recém nascidos e crianças tem capacidade imunológica suficiente para as múltiplas vacinas do calendário de vacinação da criança.

A vacina DTP/HB/Hib pode ser administrada com segurança e eficácia, ao mesmo tempo com as vacinas BCG, sarampo, poliomielite oral ou inativada (VOP ou VIP), febre amarela, e suplementação de vitamina A.



Na administração simultânea de vacinas devem ser utilizadas agulhas, seringas e sítios de aplicação diferentes. Se mais de uma injeção for dada em um mesmo membro, devem ser administradas pelo menos a 2,5 centímetros de distância (American Academy of Pediatrics,





2003). O local em que cada injeção for administrada deve ser observado nos registros do indivíduo, possibilitando a diferenciação de qualquer reação local.

2.7. Contraindicações



Existem poucas contra-indicações para a administração da primeira dose da vacina DTP/ HB/ Hib, exceto se há relato de convulsões ou anormalidades neurológicas graves no período neonatal que são contra-indicações para o componente *pertussis*.

A vacina não prejudica indivíduos previamente infectados com o vírus da hepatite B.

Não deve ser administrada a crianças:

-  Com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da vacina ou ter manifestado sinais de hipersensibilidade após administração prévia das vacinas difteria, tétano, coqueluche, hepatite B ou Hib;
-  Crianças com quadro neurológico em atividade;
-  Crianças que tenham apresentado, após aplicação de dose anterior, qualquer das seguintes manifestações:
 - Febre elevada (temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$) dentro de 48 horas após a vacinação (e não devido a outras causas identificáveis)
 - Convulsões até 72 horas após administração da vacina;
 - Colapso circulatório, com estado tipo choque ou com episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH), até 48 horas após a administração de vacina prévia;
 - Encefalopatia nos primeiros sete dias após a administração da vacina prévia.
-  Púrpura trombocitopênica pós-vacinal



-  Nas situações de eventos adversos graves (EAG) preencher ficha de notificação e solicitar vacina DTPa (acelular).
-  Nos casos de encefalopatia, está contra-indicada qualquer dose subsequente, seja com a tríplice bacteriana de células inteiras ou acelular. Preencher ficha de notificação e solicitar vacina dupla infantil (DT).



ESTA VACINA É CONTRAINDICADA PARA PESSOAS COM 7 ANOS DE IDADE OU MAIS.

2.8. Precauções

Como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico apropriados devem estar prontamente disponíveis caso ocorra um raro evento anafilático após a administração da vacina.

Deve ser administrada com precaução a indivíduos portadores de **trombocitopenia ou distúrbio de coagulação**, pois sangramentos podem ocorrer após uma administração intramuscular nestes indivíduos. Nestes casos deve ser utilizada agulha fina para a vacinação e

uma pressão firme aplicada ao local (sem esfregar) durante pelo menos 2 minutos após a administração.


O componente Hib não protege contra a doença causada por outros tipos de *Haemophilus influenzae* nem contra a meningite causada por outros microrganismos.


A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não é considerada uma contraindicação para a administração da vacina DTP/HB/Hib. Os pacientes portadores de alguma imunodeficiência ou em uso de terapia imunossupressora ou corticosteróides podem ter resposta imunológica reduzida.


A criança não está devidamente protegida contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, enquanto o esquema de vacinação recomendado não estiver completo. Como ocorre com qualquer vacina, a vacina DTP/HB/Hib pode não oferecer proteção a 100% dos indivíduos que a recebem.

Em caso de doenças febris agudas 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.


2.9. Conservação e Validade

 A vacina deve ser armazenada ao abrigo da luz direta e em temperaturas comprovadamente entre +2 e +8°C;

 Observar o prazo de validade descrito na embalagem externa;

 Cuidados devem ser adotados no transporte e armazenamento, a fim de manter a integridade da vacina;

 Homogeneizar a suspensão antes da aplicação;

 A vacina não pode ser congelada.

2.10. Eventos adversos pós-vacinação (EAPV) evidenciados em estudos clínicos

O tipo e a frequência de eventos adversos da **vacina DTP/HB/Hib** não diferem significativamente das reações vacinais da DTP, HepB e Hib descritas separadamente.

Para a **vacina DTP (células inteiras)**, leves reações locais ou sistêmicas são comuns. Edema temporário, aumento da sensibilidade e eritema (vermelhidão) no local da injeção em conjunto com febre ocorrem em uma grande proporção de casos. Ocasionalmente as reações graves de febre alta, irritabilidade e choro inalterado podem aparecer dentro de 24 horas de administração. Episódio Hipotônico Hiporresponsivo (EHH) e as convulsões febris têm sido relatados, a uma taxa de 1 por 12 500 doses administradas.

Um estudo realizado no Reino Unido mostrou um pequeno aumento de encefalopatia aguda (principalmente convulsões) após a imunização com a vacina DTP, entretanto, revisões posteriores detalhadas de todos os estudos disponíveis por grupos de especialistas do Instituto de Medicina e do Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) dos Estados Unidos, as associações pediátricas da Austrália, Canadá, Reino Unido concluíram que os resultados não demonstraram uma relação causal entre a vacina DTP e disfunção crônica do sistema nervoso. Assim, não há evidência científica de que essas reações levem a consequências permanentes para as crianças.






A **vacina HepB** é uma vacina bem tolerada. Em estudos controlados com placebo, à exceção de dor local, sintomas tais como mialgia e febre transitória não têm sido mais frequentes do que no grupo placebo. Os relatos de reações anafiláticas graves são muito raros.


Manifestações gerais como febre, irritabilidade, fadiga, tonturas, cefaléia, desconforto gastrointestinal, também, podem ocorrer dentro das primeiras 24 horas e com evolução benigna. A

púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) após a vacina HepB é um evento raro cuja relação causal é difícil de ser comprovada. O tempo de latência entre o aparecimento dos sintomas que geralmente é de alguns dias até dois meses, sugere esta relação. Os dados disponíveis não indicam uma associação causal entre a vacina HepB e eventos adversos neurológicos graves como a síndrome de Guillain-Barré (SGB), doenças desmielinizantes incluindo a esclerose múltipla, bem como não existem dados epidemiológicos para apoiar uma associação causal entre esta vacina e síndrome da fadiga crônica, artrite, doenças auto-imunes, asma, síndrome da morte súbita infantil (SIDS) ou diabetes.


Com a **vacina Hib** reações localizadas, leves e transitórias podem ocorrer dentro das 24 horas após a vacinação, tais como dolorimento e aumento de sensibilidade no local da injeção, que na maioria dos casos desaparecem espontaneamente dentro de 2 a 3 dias. Eventualmente podem ocorrer abscessos locais, decorrentes da contaminação bacteriana secundária por falha técnica de aplicação da vacina. Manifestações gerais, como febre, raramente ocorrem e reações mais graves são muito raras, sendo que uma relação causal entre reações mais graves e a vacina não foi estabelecida.

A vacina **DTP/HB/Hib** é bem tolerada. Estudos clínicos realizados (Data on file, Novartis Vaccines) demonstraram os seguintes EAPV, com frequência baseada em doses administradas:


-  **Muito frequente: > 1/10**
-  **Frequente > 1/100, ≤ 1/10**
-  **Pouco frequente > 1/1000, ≤ 1/100**
-  **Raro > 1/10 000, ≤ 1/1000**
-  **Muito raro ≤ 1/10 000, incluindo notificações esporádicas.**

 Manifestações gastrointestinais:


- Eventos frequentes: vômitos e diarreia

 Manifestações gerais e no local de aplicação:

- Eventos muito frequentes: manifestações locais
 - Dor
 - Rubor
 - Edema e endureção
- Eventos frequentes:
 - Febre
- Eventos raros:
 - Manifestações gripais (influenza-like)

 Distúrbios do metabolismo e nutricionais:

- Eventos frequentes: alterações nos hábitos alimentares (recusa alimentar, anorexia, desnutrição)

 Manifestações do sistema nervoso:

- Eventos frequentes:
 - Sonolência

 Manifestações do humor:

- Eventos muito frequentes:
 - Choro anormal
- Eventos frequentes:
 - Irritabilidade

- Eventos raros:
 - Choro persistente ≥ 3 horas
- 👤 Manifestações respiratórias:
 - Eventos raros:
 - Tosse
- 👤 Manifestações na pele:
 - Eventos pouco frequentes:
 - Rash cutâneo
- 👤 As manifestações sistêmicas apareceram dentro das 48 horas após a vacinação e com desapareceram espontaneamente. Tanto as manifestações locais e sistêmicas evoluíram sem seqüelas.
- 👤 Manifestações alérgicas, incluindo anafilaxia e urticária têm sido notificadas após vacinação com as vacinas DTP, HepB e Hib.

Um estudo de vigilância *post-marketing* de eventos adversos pós-vacinação (VEAPV) realizado na Guatemala, no período de 2008-2009, há relato de notificações de EAPV graves, além dos já citados acima, a saber:

- 👤 Manifestações neurológicas:
 - Irritabilidade extrema
 - Convulsões
 - Episódio hipotônico hiporresponsivo
 - Anafilaxia

A vacina **DTP/HB/Hib** já é distribuída pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) para a vacinação dos povos indígenas. No sistema de informação do (SI-EAPV) constam as seguintes notificações de eventos adversos, referentes a 124.494 doses da vacina pentavalente administradas no período de 2000 a 2011:

EAPV	N
Reações locais	18
Febre $\geq 39,5$ °C	17
Convulsão febril	3
Episódio Hipotônico Hiporresponsivo	5
Púrpura trombocitopênica	2
Cefaléia	1
Dificuldade de deambular	1
Reação de Hipersensibilidade até 2 h	1
Exantema generalizado	1
Urticária generalizada	2
TOTAL	51

Fonte: SI-EAPV/CGPNI/DEVEP/SVS/MS em 21/06/2012.



Conforme as normas do Programa Nacional de Imunizações, toda suspeita de Eventos Adversos Graves devem ser notificados à CGPNI.

2.11. Vigilância eventos adversos pós-vacinação (VEAPV)


Apesar vacina **DTP/HB/Hib** ser uma vacina conhecida e já utilizada por outros países, mas como terá início de utilização no calendário básico de vacinação da criança, o manejo apropriado dos EAPV é essencial para se avaliar a segurança do produto e dar resposta rápida a todas as preocupações da população relacionados as vacinas.

Estas atividades requerem notificação e investigação rápida do evento que por ventura possa ocorrer.

Todos os profissionais da saúde que tiverem conhecimento da suspeita de EAPV, incluindo erros programáticos ou operacionais (problemas na cadeia de frio, erros de preparação da dose ou erros na via de administração), deverão notificar os mesmos às autoridades de saúde.

 **Atenção especial** deve ser dada à notificação dos seguintes **eventos adversos graves**, os quais deverão **TODOS SER INVESTIGADOS**:

- Anafilaxia;
- Choro persistente ≥ 3 horas;
- Convulsões em geral;
- Episódio hipotônico hiporresponsivo;
- Púrpura trombocitopênica;
- Óbitos súbitos inesperados;
- Outros EAPV graves ou inusitados; e
- Erros programáticos ou operacionais.

 **Atenção especial** deverá ser dada, também, com o aparecimento de ‘**SINAIS**’, ou seja, informação sobre possível causalidade entre um evento adverso e uma vacina:

- EAPV conhecidos e para os quais houve mudança de padrão de intensidade ou frequência;
- Normalmente é necessária a existência de mais de uma notificação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode ser gerado um sinal com apenas uma única notificação.
- A identificação de um sinal demanda uma explicação adicional: **VIGILÂNCIA CONTÍNUA OU APLICAÇÃO DE PROCESSO DE INVESTIGAÇÃO**.

2.11.1. Fluxo de informações para a vigilância dos EAPV

Todos os eventos compatíveis com notificação deverão seguir o fluxo descrito no Manual de Vigilância Epidemiológica de EAPV do Ministério da Saúde.

A notificação é um mecanismo que ajuda a manter ativo o sistema de monitoramento e o estado de atenção permanente do trabalhador de saúde para a detecção dos EAPV. Salienta-se ainda que em qualquer situação epidemiológica, os **EAPV graves deverão ser comunicados dentro das primeiras 24 horas de sua ocorrência, do nível local até o nacional seguindo o fluxo determinado pelo PNI**

Para a notificação rápida e em tempo real será construído um formulário na web – FormSUS/Datusus.

Para a notificação dos eventos adversos poderão ser úteis as definições de casos que serão encaminhadas posteriormente às Coordenações Estaduais, CRIE e responsáveis pelos EAPV.



É importante destacar que as notificações deverão primar pela qualidade no preenchimento de todas as variáveis contidas na ficha de notificação/investigação de EAPV do PNI/FormSUS.

REFERÊNCIAS

1. Aristegui J, Usonis V, Coovadia H, Riedemann S, Win KM, Gatchalian S, Bock HL. Facilitating the WHO expanded program of immunization: the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae type b vaccine. *Int J Infect Dis.* 2003 Jun;7(2):143-51.
2. Bar-On ES, Goldberg E, Fraser A, Vidal L, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB) (Review). Wiley, 2011.
3. D.M. Eduardo, R.E.S. Néstor, G.M.L. Verena et al. Nueva vacuna pentavalente cubano, HepertCentro de Ingeniería Genética y Biotecnología.
4. Faingezicht I, Aguerro M. L. A, Cervantes Y. et al. Primary and booster vaccination with DTPw-HB/Hib pentavalent vaccine in Costa Rican children who had received a birth dose of hepatitis B vaccine. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 12(4), 2002.
5. Hla KH, Thein SA, Aye A, Han HH, Bock HL, David MP, Schuerman L. Reactogenicity and immunogenicity profiles of a novel pentavalente diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-hepatitis B and Haemophilus influenza type B vaccine: a randomized dose-ranging trial of the Hib tetanus-conjugate content. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Aug;25(8):706-12.
6. Kerdpanich A, Warachit B, Kosuwon P, Gatchalian SR, Watanaveeradej V. et al. Primary vaccination with a new heptavalent DTPw-HBV/Hib-Neisseria meningitides serogroups A and C combined vaccine is well tolerated. *Int J Infect Dis.* 2008 Jan;12(1):88-97. Epub 2007 Aug 22.
7. Medical Officers of Health. Introduction of combined pentavalent (DTP-Hep B-Hib) Vaccine into the EPI. Department of Health Services. Epidemiological Unit. Sri Lanka. 22 October 2007.
8. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação. Brasília, 2006.
9. Pan American Health Organization. Control of diphtheria, pertussis, tetanus, Haemophilus influenzae type B, and hepatitis B: Field guide. Washington, D.C: PAHO 2005.
10. Tregnaghi M, Lopez P, Rocha C, Rivera L, David MP, Ruttimann R, Schuerman L. A new DTPw-HB/Hib combination vaccine for primary and booster vaccination of infants in Latin America. *Rev Panam Salud Publica.* 2006 Mar;19(3):179-88.
11. World Health Organization (WHO). Pertussis vaccines-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:31-9.

Sites recomendados

www.cdc.gov/vaccines/programs/global (CDC)
www.fda.gov (Food and Drug Administration)
www.paho.org (Panamerican Health Organization)
www.saude.gov.br/svs (Secretaria de Vigilância em Saúde/MS)
www.who.int (Organização Mundial de Saúde)

EXPEDIENTE

Ministro da Saúde

Alexandre Padilha

Secretário de Vigilância em Saúde

Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Diretor Adjunto do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Coordenadora da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações

Carla Magda A.S. Domingues

Coordenadora Substituta da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações

Nair Florentina de Menezes

Coordenador da Coordenação Geral das Doenças Transmissíveis

José Ricardo Pio Marins

Elaboração

Ana Carolina Cunha Marreiros – CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Antonia Maria da Silva Teixeira - CGPNI/ DEVEP /SVS/MS

Janilce Guedes de Lima - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Karla Rosane de Alarcão - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Karla Calvette Costa – CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Mara El-Corab Moreira de Oliveira – CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Regina Célia Mendes dos Santos Silva - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Regina Célia Silva Oliveira - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Samia Abdul Samad - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Sandra Maria Deotti Carvalho - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Sirlene de Fátima Pereira - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Colaboração

Ana Catarina Melo Araújo – Coordenadora Estadual de Imunizações do Estado de Pernambuco

Clécia Di Lourdes Vecci Menezes – Coordenadora Estadual de Imunizações do Estado do Goiás

Cristiane Pereira de Barros - CGPNI/ DEVEP /SVS/MS

Gorki Grinberg - CGPNI/ DEVEP /SVS/MS

Helena Keico Sato – Coordenadora Estadual de Imunizações do Estado de São Paulo

Lilliam Elizabeth Soares Souza - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Luana Alves d'Almeida- CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Maria Cristina Willeman – EPISUS/DEVEP/SVS/MS

Nair Florentina de Menezes - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Suely Nilsa Guedes de Sousa Esashika - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Walquiria Gonçalves dos Santos Teles - CGPNI/ DEVEP/SVS/MS

Sugestões, Dúvidas e Colaborações

Endereço: SCS Quadra 04, bloco A, 4º andar

Brasília/DF. CEP 70.304-000

Fones: 61 3213-8296/ 8297. Fax: 61 3213-8385

Endereço eletrônico: cgpni@saude.gov.br

Nos estados: Coordenações Estaduais de Imunizações/Secretarias Estaduais de Saúde

Nos municípios: Secretarias Municipais de Saúde, Postos de Vacinação, Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.