

**DIZERES DE TEXTO DE BULA – PROFISSIONAL DE SAÚDE**

vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP)

anatoxina diftérica: até 30 Lf/dose

anatoxina tetânica: até 25 Lf/dose

vacina pertussis: até 16 UOp/dose

APRESENTAÇÃO:

Suspensão injetável.

Cada cartucho da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) contém 20 frascos-ampola com 5 mL (10 doses de 0,5 mL).

A vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) é apresentada em frasco-ampola com 10 doses de 0,5 mL de suspensão injetável composta pelas anatoxinas diftérica e tetânica combinadas com a vacina pertussis (coqueluche), adsorvidas por hidróxido de alumínio e adicionada de timerosal como conservante.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR.

NÃO UTILIZE A VACINA POR VIA INTRAVENOSA.

USO PEDIÁTRICO EM MENORES DE 7 ANOS.

COMPOSIÇÃO:

Cada dose de 0,5 mL contém:

anatoxina diftérica	até 30 Lf
anatoxina tetânica	até 25 Lf
vacina pertussis	até 16 UOp
hidróxido de alumínio	até 1,25 mg (em Al3+)
timerosal	até 0,05 mg
solução fisiológica tamponada pH 6,4 q.s.p.	0,50 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES:**

Este medicamento é indicado para a imunização ativa contra a difteria, o tétano e pertussis em crianças entre 2 meses a 6 anos, 11 meses e 29 dias (ou seja, 7 anos de idade incompletos). Anticorpos específicos são observados, em níveis protetores, 15 dias a 20 dias após a 3^a dose da imunização básica. A adsorção dos antígenos pelo hidróxido de alumínio (adjuvante) potencializa as suas ações imunogênicas mesmo quando são aplicados volumes relativamente reduzidos de antígenos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

O *Corynebacterium diphtheriae*, agente etiológico da difteria não é invasivo. Produz exotoxina responsável por intoxicação generalizada do paciente infectado, com elevado grau de letalidade principalmente em crianças muito jovens. A eficácia da vacinação antidiftérica pode ser avaliada pela constatação, nos Estados Unidos da América, em 1921, antes da vacinação generalizada, da ocorrência de 200.000 casos de difteria. Após o início da vacinação em massa com o toxóide diftérico, em 1983, ocorreram apenas 15 casos de difteria naquele país⁽¹⁾.

O *Clostridium tetani*, agente etiológico do tétano não é invasivo, porém, produz uma exotoxina potente, neurotóxica, cujos sinais clínicos mais característicos consistem de rigidez muscular e espasmos musculares. O toxóide tetânico (vacina adsorvida tétano) é uma das vacinas mais eficazes (cobertura imunológica próxima a 100% entre os indivíduos corretamente vacinados) e com casuística muito pequena de reações adversas.

Os toxóides diftérico e tetânico com potência de 2 (duas) ou mais Unidades Internacionais (UI) de antitoxina específica em animais de laboratório, induzem nas crianças vacinadas com três doses, como recomendado, títulos séricos iguais ou superiores a 0,01 UI/mL de antitoxina específica (níveis de 0,01 UI/mL são universalmente considerados como protetores).

A vacinação antipertussis quando generalizada nos Estados Unidos da América reduziu ao redor de 120.000 casos da doença, com 1.100 mortes em 1950⁽²⁾ a uma média anual ao redor de 3.500 casos com 10 mortes.

Mesmo com a dramática redução de casos de morbidade e, como consequência, também de mortalidade em crianças vacinadas com a vacina difteria, tétano e pertussis (DTP), ainda poderão ser encontrados portadores sadios de *C. diphtheriae* e de *B. pertussis*.

O Ministério da Saúde do Brasil demonstra graficamente a redução de mortalidade infantil verificada de 1990 a 2002, pela utilização rotineira das vacinas contra a difteria, tétano e pertussis (DTP), sarampo, tuberculose e poliomielite, relacionadas às porcentagens de coberturas vacinais. Examinando os dois extremos do gráfico verifica-se que, com uma cobertura vacinal de 66% (Difteria, Tétano e Pertussis), de 78% (Sarampo), 79% (Tuberculose) e 58% (Poliomielite) a mortalidade que era de 49,4% reduziu-se a 27,7% em 2003 com coberturas vacinais de 96%, 94%, 100% e 97% respectivamente às doenças acima enumeradas⁽³⁾.



⁽¹⁾ *Recomendation of the imunization Practices Advisory Committee (ACIP), MMWR, 1991, 40/Nº RR-10, 1-28 in: Physicians' Desk Reference PDR 51ed, 1997, pg. 1417.*

⁽²⁾ *Reported incidence of notifiable diseases in the United States MMWR, 1970:19(53):44.*

⁽³⁾ CGPNI/DEVEP/SVS - MS.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Os antígenos presentes na vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) atuam na sensibilização de células do sistema imune geradoras de anticorpos presentes no indivíduo vacinado. Estas células derivam do linfócito B e, que transformadas em plasmócitos, induzem a produção de anticorpos (imunidade humoral) e células responsáveis pela memória imunológica. O linfócito T, também sensibilizado pelos antígenos, é responsável pela instalação da imunidade celular. Para a sensibilização de linfócitos concorrem outras células, como as apresentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas e o próprio linfócito B), que atuam fagocitando os antígenos, processando-os em seu interior e posteriormente apresentando-os aos linfócitos. Os anticorpos circulantes atuam na neutralização específica de toxinas bacterianas, na neutralização viral, na fagocitose e lise de bactérias. Os linfócitos T (imunidade celular) não produzem anticorpos, porém, quando ativados pelos antígenos, geram subpopulações de linfócitos T (inclusive de memória) responsáveis por diversas reações protetoras às infecções intracelulares e outras, devido a antígenos particulados (bactérias, vírus e fungos). A diferenciação de linfócitos B ou T, ativados pelos antígenos, em células de memória é de grande importância para a instalação de imunidade sólida e duradoura após a aplicação das doses recomendadas da vacina. A memória imunológica permite, também, que uma única dose de reforço da vacina aplicada anos após a imunização básica, desenvolva (dias após a aplicação), reações secundárias de imunidade com elevado teor de anticorpos humorais e inclusive de imunidade celular T-dependente.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

A vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) é contraindicada para crianças maiores de 7 anos completos, adulto, idosos e outros grupos de risco.

A aplicação da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) é contraindicada em crianças que tenham apresentado após a aplicação da dose anterior:

- a) reação anafilática sistêmica grave (hipotensão, choque, dificuldade respiratória);
- b) encefalopatias nos primeiros sete dias após a vacinação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Conservar a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) à temperatura entre +2°C e +8°C. NÃO CONGELAR.



Não administrar a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) por via intravenosa, intradérmica e subcutânea.

Não utilizar a vacina após o vencimento do prazo de validade.

Em casos de doenças agudas febris moderadas ou graves, portadores de doenças neurológicas crônicas e com risco de descompensação devido à febre, recomenda-se adiar a vacinação até o desaparecimento dos sintomas.

Em recém-nascidos prematuros com menos de 31 semanas e/ou pesando menos de 1.000 gramas, recomenda-se adiar a vacinação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Nenhuma medicação concomitante constitui contra-indicação para uso da vacina, ressalvada a aplicação de imunossupressores. Todavia, qualquer medicamento que esteja sendo aplicado no indivíduo deve ser considerado e avaliado pelo médico assistente. A vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) pode ser aplicada simultaneamente com as outras vacinas que constam do Programa Nacional de Imunizações, tais como: poliomielite, hepatite B, sarampo, BCG (esta última deve ser administrada em local de injeção diferente).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

A vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) deve ser conservada sob refrigeração à temperatura entre +2°C e +8°C. **Não deve ser colocada no congelador ou “freezer”; o congelamento é estritamente contraindicado.** Respeitadas essas condições a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) possui validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação. Esta informação se encontra no rótulo da vacina e em seu cartucho, sendo o produto válido até o último dia do mês indicado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado em até 15 dias, desde que mantido sob condições assépticas e sob refrigeração à temperatura entre +2°C e +8°C.

ASPECTO FÍSICO:

Observar o aspecto depois de agitar fortemente o frasco-ampola, que deve ser de um líquido leitoso, sem partículas visíveis a olho nu.

**CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPÓTICAS:**

Vide “Aspecto Físico”.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:**POSOLOGIA:****DOSAGEM:**

Usar a vacina de acordo com o esquema básico e reforço a seguir:

Esquema Básico: são indicadas 3 doses de 0,5 mL, com intervalo de 60 dias entre as doses.

Notas:

- 1- O intervalo mínimo entre as doses é de 30 dias;
- 2- O aumento do intervalo entre as doses não invalida as feitas anteriormente, e, portanto, não exige que se reinicie o esquema;
- 3- Recomenda-se completar as três doses no primeiro ano de vida;
- 4- Não utilizar a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) em crianças maiores de 7 anos de idade;
- 5- No caso de uma criança iniciar e não completar a vacinação básica até a idade de 6 anos 11 meses e 29 dias, as doses necessárias para completar o esquema deverão ser de vacina adsorvida difteria e tétano adulto (dT).

Vacinação de Reforço:

Primeiro reforço: uma dose de 0,5 mL aos 15 meses de idade.

Segundo reforço: uma dose de 0,5 mL entre 4 e 6 anos de idade.

O Ministério da Saúde recomenda a escolha do esquema de vacinação conforme o Calendário Nacional de Vacinação, o Calendário Nacional de Vacinação dos Povos Indígenas e as Campanhas Nacionais de Vacinação vigentes, no âmbito do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em todo o território nacional.

**MODO DE USAR:**

A vacina deve ser fortemente agitada e inoculada por via intramuscular profunda, no vasto lateral da coxa em crianças até 2 anos de idade e na região do deltóide ou no glúteo em crianças maiores de 2 anos de idade. **Não administrar a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) por via intravenosa, intradérmica ou subcutânea.**

9. REAÇÕES ADVERSAS:**Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

No local de Aplicação: calor, endurecimento e edema acompanhado ou não de dor, restritos ao local de aplicação devido à presença de adjuvante contendo alumínio. Em alguns casos, pode haver formação de abscesso (tumor com conteúdo líquido) no local da aplicação, que pode ser: estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptico (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.

Reações Gerais: febre acompanhada ou não de reações locais; cefaleia; irritabilidade; sonolência; anorexia, vômitos, choro persistente (duração igual ou maior que 3 horas) que se manifestam geralmente nas primeiras 24 horas. O prognóstico desses eventos é bom.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Não descrito na literatura.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Choro persistente (duração igual ou maior que três horas): pode ocorrer após a vacinação, manifestando-se geralmente nas primeiras 24 horas (usualmente nas primeiras duas a oito horas), de forma contínua e inconsolável. Nas primeiras 48 horas após a aplicação da vacina pode ocorrer febre igual ou maior a 39°C.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH): caracterizado pela instalação súbita de quadro clínico constituído por diminuição do tônus muscular (hipotonía), diminuição ou ausência de resposta a estímulos externos (hiporresponsividade) e palidez ou cianose, manifestando-se nas primeiras 48 horas (geralmente nas primeiras seis horas) que se seguem à aplicação da vacina. Na maioria das crianças, ocorre inicialmente irritabilidade e febre. O EHH pode durar desde alguns minutos até algumas horas.



- Convulsão: crises tônico-clônicas generalizadas (contrações rítmicas da musculatura do corpo) associada à perda de consciência e disfunção autonômica (relaxamento de esfíncteres, hipersecreção salivar e brônquica), geralmente associada à febre superior a 38°C, especialmente em crianças entre 3 meses a 6 anos de idade, nas 72 horas após a aplicação da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP). Tem duração de poucos minutos ou de até mais de 15 minutos. Na maioria dos casos notificados a convulsão ocorre nas primeiras 12 horas que se seguiram à vacinação. Tem-se relatado o aparecimento de convulsão tanto no esquema inicial quanto após a administração de dose de reforço. O prognóstico é bom, não havendo demonstração de seqüelas a curto ou longo prazo. É recomendado o uso, com precaução, da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis acelular (DTPa) para completar o esquema de vacinação.
- Reações imunoalérgicas: urticárias, exantema macular, papular, maculopapular ou aparecimento de petéquias.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Encefalopatias: a encefalopatia significa qualquer doença que acometa o cérebro. O termo “encefalite” significa inflamação do cérebro e comumente designa uma síndrome clínica onde se observa a presença de processo inflamatório no cérebro e, frequentemente, também nas meninges (meningoencefalite). Desta forma, o termo encefalopatia é utilizado quando a doença se assemelha clinicamente à encefalite, mas sem evidência de reação inflamatória. O quadro clínico que tem início abrupto nos sete primeiros dias após a aplicação da vacina pode se caracterizar por sinais e sintomas mais leves até quadros mais graves. Segundo a padronização de definições para eventos adversos pós-imunização, proposta em reunião realizada no Canadá em 1991, com a participação da Organização Mundial de Saúde, considera-se que a encefalopatia aguda é associada cronologicamente com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) quando ocorre até 7 dias após a aplicação da vacina e caracteriza-se pela presença de pelo menos duas das seguintes manifestações: a) convulsões; b) alteração profunda do nível de consciência, com duração de um dia ou mais; c) nítida alteração de comportamento, que persiste por um dia ou mais. O quadro de encefalopatia, assim caracterizado é raro, com frequência estimada variando de 0,0 a 10,5 casos por milhão de doses aplicadas da vacina (de acordo com os dados obtidos no Estudo Nacional de Encefalopatia Infantil - ENEI, investigação de grande porte do tipo caso-controle realizada na Grã-Bretanha no período de 1976 a 1979). Outros estudos realizados posteriormente confirmaram estes achados. A grande dificuldade no esclarecimento destes casos é uma avaliação diagnóstica adequada, já que doenças coincidentes com quadro clínico semelhante são de difícil diagnóstico e muitas vezes o diagnóstico definitivo só acontece alguns meses ou anos depois do quadro, como mostrou o ENEI. É contraindicada a administração do componente pertussis da vacina para as doses subsequentes,



devendo completar-se o esquema com a vacina adsorvida difteria e tétano infantil (DT).

- Reações de hipersensibilidade: provocada pela vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) podem ser do tipo anafilático ou não.

-Anafilaxia: imediata (reação de hipersensibilidade do tipo I de Gell & Coombs) e ocorre habitualmente nas primeiras 2 horas após a exposição ao alérgeno, mais frequentemente nos primeiros 30 minutos, apresentando-se uma ou mais das seguintes manifestações: urticária, sibilos, laringoespasmo, edema dos lábios, hipotensão e choque. O choque anafilático provocado pela vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) ocorre raramente, podendo instalar-se logo após a vacinação e caracteriza-se por insuficiência circulatória (hipotensão arterial, pulsos periféricos finos ou ausentes, extremidades frias, face congesta, sudorese intensa e alteração do nível de consciência), acompanhada ou não de manifestações cutânea (urticária, edema facial ou edema generalizado) e/ou de broncoespasmo e/ou laringoespasmo. Nos casos de reação anafilática, é contraindicada a administração da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) e das vacinas: pentavalente (vacina combinada que contenha os componentes DTP), vacina adsorvida difteria e tétano infantil (DT) e adulto (dT), vacina adsorvida tétano e vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis acelular (DTPa).

-Alterações cutâneas (urticária; exantema macular ou maculopapular): podem surgir horas ou dias após a aplicação da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) e 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.

-Apnéia: existem vários estudos que mostram a associação entre vacinação e apnéia, bradicardia e insaturação arterial em prematuros extremos, ao serem vacinados aos 2 meses de idade pós-natal. Esses eventos ocorreram após as vacinas DTP, DTP e Hib (como vacinas combinadas ou em aplicação simultânea); após vacinação simultânea DTP (celular), Hib conjugada, vacina hepatite B (HB) e VIP (inativada contra poliomielite); após vacinas pentavalentes ou hexavalentes com componente pertussis acelular. Tais eventos foram benignos, mas muitos deles exigiram estimulação táctil ou suplementação de oxigênio, às vezes com assistência ventilatória. Para esses recém-nascidos (prematuros extremos ou internados na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação) é recomendado o uso da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis acelular (DTPa) mantendo-se observação médica cuidadosa durante 48 horas após a aplicação da vacina. As doses seguintes podem ser feitas com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP) ou com vacinas combinadas que contenham os componentes DTP.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema Notificação em Vigilância – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



10. SUPERDOSE:

Em caso de superdose as reações adversas poderão ser observadas no local de aplicação com maior intensidade, com possível formação de abscesso, reações febris e mal estar. Procure socorro médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS:

Número de Registro MS: 1.2234.0015

FARMACÊUTICA RESPONSÁVEL:

Dra. Ivone K. Yamaguchi

CRF-SP nº 6.057

Fabricado e Registrado por:

INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500 - Butantã

CEP 05503-900 - São Paulo/SP - Brasil

CNPJ: 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850

e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição médica.

Proibida a venda ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/08/2014.



Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula – vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP).

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da Notificação	Data de Aprovação	Itens Alterados
Não se aplica	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	25/08/2014	Não se aplica	Inclusão inicial do texto de bula ao bulário eletrônico – ANVISA, adequado a RDC 47/09.