



Ministério da Saúde

boletim de FARMACOVIGILÂNCIA

VOLUME 6 - NÚMERO 2 - 2º TRIMESTRE 2002



infarmed
Instituto Nacional
da Farmácia
e do Medicamento



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Anotações do Editor

Dois Números sobre Segurança de Vacinas Extra-PNV

Se pensarmos no pequeno e imutável espectro de vacinas de que dispúnhamos há apenas duas décadas atrás e na panóplia rapidamente crescente que podemos utilizar hoje em dia, não nos surpreenderão todos os desenvolvimentos que se prevêem num futuro próximo nesta área: desde formas de administração simplificadas (ex: anti-influenza por via nasal), até vacinas contra doenças não infecciosas.¹

As vacinas são medicamentos. Como para todos os medicamentos novos, a vigilância por parte dos profissionais que as dispensam, prescrevem ou administram é absolutamente fundamental para a consolidação do conhecimento dos respectivos perfis de segurança.

Neste número e no seguinte, revêem-se precisamente os perfis de segurança de um conjunto de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, mas cuja utilização se tem vindo a generalizar no nosso país há mais ou menos tempo.

Se para as vacinas de introdução ou divulgação mais recente, o foco de grande parte das discussões, nomeadamente as que envolvem o público em geral, tende a incidir mais em questões de eficácia e oportunidade vacinal, com o passar do tempo e com a diminuição da incidência de doença decorrente da imunização, tendem a aflorar cada vez mais as questões relativas a perfis de segurança. É interessante notar que, embora uma proporção daqueles acontecimentos adversos se deva às vacinas per se, num maior número de casos estão relacionados com erros de armazenamento, manuseamento ou administração.²

Em ambos os artigos em foco, abordam-se as vacinas antimeningocócica (C), antipneumocócica, anti-influenza e anti-VHA. Em geral, a vacina antimeningocócica tipo C é considerada bastante segura. A ocorrência autolimitada de febre será provavelmente a reacção adversa mais comum. Num estudo retrospectivo de uma coorte de crianças e jovens entre os 6 meses e os 20 anos de idade, Yergeau et al.³ referem uma taxa de incidência de anafilaxia de 1:1,2 milhões de vacinados e de cerca de 9:100.000 para outras reacções alérgicas menos graves. A sua associação com sintomas neurológicos transitórios de natureza sensitivo-motora foi descrita no final dos anos oitenta, na Nova Zelândia, num contexto de vacinação infantil em massa, com grande cobertura mediática.⁴ A vacina tetravalente (anti-ACYW135) será abordada noutro número, uma vez que é utilizada no contexto específico da saúde do viajante.

Quanto à influenza, as RAM gerais autolimitadas são frequentes. Um estudo português recentemente publicado aponta para um perfil de reacções adversas semelhante quer se utilizem preparados com antígenos de superfície, quer com fragmentos de vírus inactivados.⁵

Em relação à imunização contra o vírus da hepatite A, à sua grande eficácia adiciona-se um perfil de segurança muito favorável: estudos prospectivos em crianças e adultos não detectaram quaisquer reacções adversas graves.^{6,7} Em contrapartida, as reacções autolimitadas locais à vacina são frequentes nos primeiros 5 dias após a sua administração, especialmente nos adultos.

1. Poland GA, Murray D, Bonilla-Guerrero R. New vaccine development. *BMJ* 2002 1 June; 324:1315-8.
2. Vaccines immunization and biologicals: Dealing with adverse events: <http://www.who.int/vaccines-diseases/safety/prof/advent.html>, consultada em 2002/05/31
3. Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *CMAJ*. 1996 Feb 15;154(4):503-7.
4. Hood DA, Edwards Jr. Meningococcal vaccine - do some children experience side effects? *N Z Med J* 1989 Feb 22;102(862):65-7
5. Santiago LM, Mesquita EP, Jorge S, Carvalho IM; Rocha MG. Prevalência comparada de reacções adversas a medicamentos por vacinas anti-gripais. *Rev Port Clin Geral* 2002;18:17-33.
6. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*. 1994 May 4;271(17):1328-34.
7. Sandman L, Davidson M, Krugman S. Inactivated hepatitis A vaccine: a safety and immunogenicity study in health professionals. *J Infect Dis*. 1995 Mar;171 Suppl 1:S50-2.

Vacinas Extra-PNV de Uso Corrente

Reacções Adversas Notificadas em Portugal

There is no such thing as a "perfect" vaccine which protects everyone who receives it AND is entirely safe for everyone.¹

*Com o objectivo de rever todas as notificações de reacções adversas resultantes da administração de vacinas não pertencentes ao PNV, foram pesquisadas as notificações que indicaram como medicamento suspeito da reacção adversa as vacinas contra a gripe, hepatite A, doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do sero-grupo C, doença invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* e qualquer vacina combinada que contenha um destes agentes imunizantes. A pesquisa foi efectuada, na base de dados Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) no período compreendido entre 1992, data do início do funcionamento do SNF, até 15-03-2002.*

Com estes critérios de pesquisa, foram encontradas, no total, apenas 14 notificações de reacções adversas pós-vacinais (RAPV).

No Quadro I discriminam-se as RAPV com a imunização anti-influenza.

Origem da Notificação	Ano da Notificação	Idade do Doente	Sexo do Doente	Descrição da Reacção Notificada
Médico	1994	60	F	Inflamação no local de administração com formação de nódulo
Médico	1997	60	F	Inflamação no local de administração
Médico	1997	59	F	Inflamação no local de administração
Médico	1997	77	F	Sintomas gripais, apatia e rubor
Titular da AIM	2000	65	M	Encefalomielite
Médico	2000	14	F	Broncospasmo, febre e tosse
Médico	2001	59	M	Zona Ramsay-Hunt com paralisia facial periférica

Quadro I. RAPV com a Vacina contra a Gripe.

FICHA TÉCNICA | **Directora:** Dr.ª Regina Carmona **Editor:** Dr. Rui Pombal **Apoio Editorial:** Dr.ª Paula Roque **Corpo Redactorial:** Dr.ª Ana Araújo, Dr.ª Catarina Godinho, Dr.ª Cecília Lima, Dr.ª Cláudia Bicho, Dr.ª Cristina Rocha, Prof.ª Doutora Cristina Sampaio, Dr. Eugénio Teófilo, Dr.ª Fátima Vaz, Dr.ª Isabel Afonso, Dr.ª Isabel Vieira, Prof. Doutor Jorge Polónia, Dr.ª Paula Roque, Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa, Dr. Pedro Marques da Silva, Dr.ª Regina Carmona, Dr.ª Sílvia Gomes, Dr.ª Sofia Borges, Prof. Doutor Vasco Maria; **Conselho Consultivo:** Dr. Faria Vaz, Dr.ª Ana M. Corrêa Nunes, Prof. Doutor J.M.G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J.M. de Sousa Pinto; Dr. J.C.F. Marinho Falcão; Prof.ª Doutora Rosário Brito Correia Lobato; **Redacção e Administração:** INFARMED-Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt.; **Design Gráfico:** Gonçalo Tenreiro; **Produção Gráfica:** PROS - Promoções e Serviços Publicitários

Apenas a Zona Ramsay-Hunt com paralisia facial periférica é uma reacção adversa não esperada de acordo com o RCM, tendo sido classificada como improvável de acordo com a escala de graus de probabilidade da OMS. No que se refere à encefalomielite, apesar de ser uma RAPV esperada de acordo com o respectivo RCM, foi classificada como improvável de acordo com o sistema de classificação anterior.

A obtenção e análise dos dados de exposição a determinada intervenção médica (o "denominador") é importante, tanto para as autoridades reguladoras como para os titulares de Autorização de Introdução no Mercado, por serem fundamentais na avaliação dos benefícios e riscos dessa mesma intervenção².

Existem muitas dificuldades associadas à obtenção de dados relevantes, particularmente se as suas fontes não tiverem origem em estudos controlados, em que as características da população são conhecidas com relativa exactidão. No entanto, existem excepções, para as quais contagens relativamente exactas são possíveis, como na vacinação. Neste caso, a cada administração corresponde um único indivíduo exposto e o número de administrações total é possível de ser conhecido com alguma exactidão, a partir dos dados de consumo do SNS, desde que a vacina seja participada.

Tendo em conta esta premissa, analisamos seguidamente as RAPV com a vacina contra a gripe tendo em conta os dados de exposição a esta mesma vacina e que correspondem ao número de embalagens vendidas no SNS e em ambulatório, nos anos de 1995 a 2000 (Quadro II).

Ano	Número de Embalagens
1995	688 463
1996	742 597
1997	750 030
1998	718 812
1999	788 150
2000	875 732
Total (1995 a 2000)	4 563 784

Quadro II. Número de embalagens de vacina antigripal vendidas no âmbito do SNS entre 1995 e 2000.

Estes dados poderiam sugerir que, no período de 1995 a 2000, em 4.563.784 indivíduos vacinados, ocorreram 5 RAPV com a vacina da gripe, das quais duas foram consideradas graves. Mas este tipo de conclusão, a partir destes dados, não é possível, nem tão pouco poderia servir de base para o cálculo de incidências de RAPV com a vacina da gripe em Portugal, pois o "numerador" – o número de RAPV – não corresponde exactamente ao número e tipo de reacções adversas que ocorreram na população exposta neste período, principalmente devido ao fenómeno da subnotificação. Por outro lado, as melhores estimativas do risco resultante de intervenções médicas, especialmente para reacções adversas raras, são obtidas não a partir dos dados de notificação espontânea mas sim a partir de estudos observacionais². No entanto, os dados da notificação espontânea são de um valor inestimável por permitirem a identificação de reacções adversas raras e inesperadas que podem constituir um sinal de alerta de um problema de segurança que necessita de ser investigado.

Para as vacinas antimeningocócica (C), antipneumocócica e contra as hepatites A e B, as reacções adversas mencionadas são esperadas de acordo com o RCM (Quadros III, IV e V).

As vacinas actualmente utilizadas têm um elevado grau de segurança, mas tal como os outros medicamentos, podem originar reacções adversas das quais uma pequena percentagem poderá ser grave³.

Origem da Notificação	Ano da Notificação	Idade do Doente	Sexo do Doente	Descrição da Reacção Notificada
Médico	2002	4	F	Erupção cutânea generalizada
Médico	2002	2	M	Eritema e inflamação no local de administração
Médico	2002	4	F	Erupção cutânea generalizada com prurido e febre
Médico	2002	?	M	Vómitos, náuseas, febre e adenopatia cervical
Enfermeiro	2002	3	M	Inflamação no local de administração

Quadro III. RAPV com a vacina para prevenção da doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do serogrupo C.

Origem da Notificação	Ano da Notificação	Idade do Doente	Sexo do Doente	Descrição da Reacção Notificada
Farmacêutico	2001	16	F	Vómitos, diarreia, febre e mal-estar geral

Quadro IV. RAPV com a vacina para prevenção da doença invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae*.

Origem da Notificação	Ano da Notificação	Idade do Doente	Sexo do Doente	Descrição da Reacção Notificada
Titular da AIM	1998	24	-	Paralisia facial, dor abdominal, parestesias e tonturas

Quadro V. V. RAPV com a vacina combinada contra a Hepatite A e a Hepatite B.

Os sistemas de notificação espontânea, como aquele de que dispomos em Portugal, continuam a ser a linha da frente da segurança das vacinas⁴. No entanto, apesar de este sistema apresentar algumas limitações, entre as quais a variabilidade dos critérios de notificação, a subnotificação e a qualidade dos dados notificados, possui também diversas vantagens, uma vez que cobre toda a população portuguesa, tendo a possibilidade de: a) detectar problemas de segurança associados a determinados lotes de vacinas; b) detectar RAPV raras ou não descritas; c) identificar factores de risco de reacções adversas; e d) gerar hipóteses a serem testadas por estudos controlados, nomeadamente estudos farmacoepidemiológicos.

O desejo de criar um mundo seguro é por vezes expresso através de falsas esperanças de que o risco pode ser reduzido a zero. Apenas quando as expectativas são mais realistas é possível minorar a ansiedade na prática clínica⁵. O público em geral recebe muita informação através dos media que nem sempre releva de um conhecimento profundo sobre os medicamentos, a natureza dos riscos ou das práticas médicas, pelo que poderá ser indutora de erro⁵. O Infarmed, como autoridade reguladora, tem a responsabilidade, entre outras, de assegurar a segurança das vacinas comercializadas em Portugal. A participação activa de todos os profissionais de saúde através de notificação é de extrema importância para um melhor conhecimento da segurança das vacinas e, conseqüentemente, para a protecção da saúde pública.

Sílvia Mota Gomes
2002/Mai

1. <http://www.who.int/vaccines-diseases/safety/prof/adventent.shtml>, 2002/03/14
2. CIOMS – Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic approaches. Geneva: Report of CIOMS Working Group V, 2001.
3. Post-marketing surveillance for adverse events after vaccination: the national Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – Medwatch continuing education article. Rockville: Food and Drug Administration, 1998.
4. Vaz, A. Vacinas antigripais e reacções adversas a medicamentos [Editorial]. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 18:1 (2002) 11 – 15.
5. Viewpoint, Watching for safer medicines, Part 1. Sweden: Uppsala Monitoring Centre, 2002.