

Vacinas antigripais e reacções adversas a medicamentos

A. FARIA VAZ

A gripe é uma das causas mais importantes de morbilidade e mortalidade.

Calcula-se que em cada surto de gripe 10 a 20% da população seja infectada, muito embora as taxas de infecção variem conforme o grupo etário e de um surto para outro. Aproximadamente 1% dos infectados requerem hospitalização. Destes, 85 morrem da gripe ou das suas complicações¹. Nos Estados Unidos, estima-se que cause anualmente 20.000 casos mortais, noventa por cento dos quais no grupo das pessoas com mais de 65 anos². Há evidência de que a vacinação antigripal pode contribuir para uma redução acentuada da morbimortalidade em populações de risco.

Muito embora a vacinação anti-gripal seja há longos anos recomendada, existem ainda muitos indivíduos que dela não beneficiam. Serão inúmeras as justificações para que tal suceda, algumas relacionadas com a acessibilidade a este tipo de vacinas (normalmente reflectindo aspectos estruturais e funcionais dos sistemas de saúde), outras são inerentes à percepção que os próprios doentes têm relativamente à doença e à vacina (nos domínios da eficácia e da segurança).

Sabemos que para o grau de cobertura vacinal de uma determinada população é determinante o tipo e a organização dos cuidados de saúde, nomea-

damente o nível de comprometimento dos cuidados primários e, em particular, a dos médicos de família. De facto, a Medicina Familiar é uma das especialidades charneira, embora não única, na prestação de cuidados continuados e preventivos à população, onde se inclui seguramente a vacinação anti-gripal.

As recomendações nacionais relativas ao esquema vacinal e a população-alvo a ser sujeita a este tipo de vacinas encontram-se descritas em circular informativa emitida pela Direcção Geral de Saúde³. Salientamos, no entanto, que algumas autoridades de saúde entendem que a vacinação se deveria estender também às pessoas dos 50 aos 64 anos porque 24% a 32% desta população teria pelo menos uma situação de alto risco⁴.

A vacinação é uma das efectivas e seguras intervenções de saúde pública. As vacinas, ao contrário dos outros medicamentos, são administradas preventivamente a pessoas saudáveis e em particular a crianças. À medida que a cobertura vacinal foi crescendo, o risco das doenças preveníveis com as vacinas foi-se reduzindo, os seus benefícios tornaram-se menos visíveis e perceptíveis bem como a tolerância do público aos acontecimentos adversos provocados por elas⁵. Ora este aparente paradoxo, derivado do sucesso dos programas de vacinação a nível Mundial, que diminuíram a incidência de doenças como a poliomielite, a difteria, o sarampo e erradicaram a varíola no fim dos anos setenta, tem provocado

**Médico de Família
Director dos Serviços de Farmacovigilância
da Infarmed*

um aumento da preocupação do público acerca da segurança das vacinas.

A peculiaridade das vacinas como medicamentos, que anteriormente mencionámos, o facto de serem produtos que se destinam a serem administrados a pessoas saudáveis e em particular a crianças tem tradução nas exigências regulamentares e científicas para a sua aprovação, quer no que respeita aos ensaios pré-clínicos, quer quanto ao tipo e à dimensão dos ensaios clínicos, não sendo difícil que atinjam as dezenas de milhar de sujeitos.

Este rigor tem tradução, como é natural, no grau de conhecimento adquirido quanto ao tipo e à frequência dos acontecimentos adversos que são conhecidos no momento da aprovação de uma determinada vacina.

No entanto, apesar dos esforços que têm sido realizados por todos os actores deste processo (autoridades regulamentares, investigadores, companhias farmacêuticas, profissionais de saúde), ficam ainda por resolver algumas especificidades relativas às metodologias mais adequadas para o estudo dos acontecimentos adversos raros a vacinas.

Os sistemas de notificação espontânea, como aquele que dispomos em Portugal, continuam a ser a linha da frente da segurança das vacinas, mantendo o seu papel único e insubstituível na geração de sinais precoces de problemas de segurança que possam posteriormente vir a ser rigorosamente investigados em estudos especificamente desenhados para testarem as hipóteses por ele geradas.

Após o início da comercialização, os estudos destinados a testar hipóteses podem dividir-se basicamente em dois grandes grupos: os estudos experimentais e os estudos observacionais.

Os estudos experimentais, também designados de ensaios clínicos de fase IV (ou de pós-comercialização) e os estudos de cortes são de pouca utilidade na detecção de acontecimentos adver-

sos raros, inadequados para o estudo de patologias raras, por razões puramente metodológicas (por exemplo, se pretendêssemos estudar um acontecimento adverso que tivesse uma incidência de 1/100.000 precisaríamos de uma coorte de pelo menos 300.000 pessoas).

Os estudos de caso-controlo, exigem, em principio, um grupo de controlo não exposto, colocando-nos problemas extremamente complexos. Se não, vejamos: como recrutar controlos em países como o nosso, de vacinação universal e obrigatória, atingindo níveis de cobertura vacinal muito próximos dos cem por cento? E quais os problemas éticos que tal procedimento colocaria?

Face às limitações anteriormente focadas e face à necessidade de assegurar o mais alto nível de segurança relativamente às vacinas, duas iniciativas merecem a nossa atenção. A primeira refere-se ao projecto «*Immunization Safety Priority Project*» (ISPP), promovido pela OMS, que tem como objectivo principal estabelecer até 2003 um sistema global de segurança das vacinas e a segunda à utilização de novas estratégias de investigação para o estudo da segurança das vacinas, além da construção de bases de dados como instrumento de apoio ao estudo epidemiológico da segurança das vacinas.

Quanto a este último aspecto, uma abordagem particularmente atractiva para a realização de estudos de uma forma rápida e cientificamente elegante é a que deriva da criação de bases de dados de base populacional, que registam o estado vacinal, as consultas médicas e as variáveis sócio-económicas que possam constituir-se como variáveis de confundimento. A grande vantagem dessas bases de dados é que permitem a avaliação de múltiplas associações suspeitas sem a necessidade de realizar um estudo específico para cada uma delas, permitindo também a sua avaliação de uma forma rápida.

Se mais não houvesse a comentar

relativamente a esta situação, bastaria a necessidade de rapidamente dispormos de sistemas de informação de saúde que nos permitam a realização destes estudos; é uma necessidade que urge cumprir, de modo a podermos assegurar aos nossos cidadãos um uso seguro dos medicamentos comercializados em Portugal.

Neste número da revista, é-nos apresentado um estudo realizado por colegas de Clínica Geral⁶ e que visa a determinação da frequência de acontecimentos adversos a dois tipos de vacinas antigripais.

Abrimos aqui um parêntesis para saudar os autores pela coragem e empenho na realização de um estudo de utilização de medicamentos no contexto da sua prática, o que é a todos os títulos de louvar. Os estudos de utilização de medicamentos são, de facto, um dos instrumentos possíveis na análise, reflexão e melhoria da qualidade na prestação de cuidados de saúde, nomeadamente quando se orientam para dar respostas a perguntas e a problemas ainda não estudados⁷. É sempre aliciante comentar um estudo que pretende analisar os acontecimentos adversos a fármacos, sabendo-se que, nesta e noutras áreas do estudo dos medicamentos, para além dos estudos financiados por companhias farmacêuticas, raros são os trabalhos promovidos pelas próprias instituições de saúde e muito menos aqueles que são da responsabilidade dos próprios investigadores.

Passando à análise do estudo, existem alguns aspectos metodológicos a merecer reflexões e comentários, de entre os quais se salientam:

• **Associação e Causalidade --
Reacção Adversa e Acontecimento Adverso**

Ao analisarmos as definições de Acontecimento Adverso e de Reacção Adversa Medicamentosa (quadro I), concluiremos que um dos aspectos funda-

QUADRO I

DEFINIÇÃO DE REACÇÃO ADVERSA MEDICAMENTOSA E DE ACONTECIMENTO ADVERSO⁸

Reacção Adversa: Qualquer resposta prejudicial e não desejada a um fármaco usado nas doses habituais para profilaxia, diagnóstico ou tratamento, em que existe uma suspeita de relação causal entre o tratamento e a ocorrência.

Acontecimento Adverso: Acontecimento indesejado que ocorre após a administração de um fármaco e que não tem necessariamente relação causal com o tratamento.

mentais da diferenciação se encontra na afirmação pelo profissional de saúde, com base em parâmetros clínicos apropriados, de que a administração de um fármaco pode ter determinado um dado acontecimento adverso.

Tendo em conta o método de recolha dos dados (questionário auto aplicado⁹) e o exposto ao longo do artigo, ficamos sem saber se durante a realização do estudo foram os sujeitos observados por algum médico, com o intuito de confirmar a informação prestada pelo doente ou, em alternativa, qual a metodologia utilizada na imputação de causalidade aos acontecimentos registados pelos doentes.

A avaliação da causalidade dos acontecimentos adversos de uma determinada vacina não é geralmente possível, a não ser que se trate de um síndrome específico da vacina (por exemplo: «Dor no local da administração da vacina») ou de um dado laboratorial específico (por exemplo: isolamento de um determinado vírus no líquido céfalo-raquidiano, em doentes com meningite) que possa ser inequivocamente identificado¹⁰. Pode ainda demonstrar-se por estudo epidemiológico que a população vacinada tem um risco acrescido face à população não vacinada¹¹.

Não tendo optado por uma metodolo-

gia apropriada que nos permitisse des-
trincar entre os acontecimentos que po-
dem ser atribuídos ao fármaco e aque-
les que se devem a uma mera coincidên-
cia temporal (como seria, por exemplo,
um estudo de coortes, com um grupo
de controlo não exposto ao medicamen-
to, que nos permitiria estabelecer uma
frequência basal dos mesmos fenó-
menos em pessoas não expostas à vaci-
na), não podemos excluir que alguns
dos acontecimentos adversos atribuí-
dos ao fármaco não se devam a factores
alheios ao próprio fármaco (infecções
virsais, outros fármacos, comorbili-
dade, etc).

Atendendo ao tipo de vacinas que
neste estudo se analisam, bem como ao
momento da sua administração (que
coincide no tempo e no espaço com um
pico de incidência de situações clínicas
facilmente confundíveis com alguns dos
acontecimentos adversos identificados
pelos autores) torna-se claro que muitos
dos acontecimentos adversos aqui iden-
tificados poderão não ser devidos à
administração do fármaco, mas à expo-
sição a infecções virais que poderiam
ser a própria causa dessas situações.
São disto exemplos: «a febre ou dores
nos músculos, nos dois dias após a
vacina»; «a tosse, pingo do nariz ou
olhos a chorar, nos dois dias a seguir à
vacina».

• **Validade Interna do Estudo**

Outros aspectos que nos mereceram
atenção neste estudo, que poderão,
eventualmente, colocar questões relati-
vas, respectivamente, à sua validade
interna e validade externa, são os se-
guintes:

1. MÉTODO DE RECOLHA DOS DADOS

O método adoptado pelos autores
(questionário auto-aplicado), a pro-
porção de respondentes e o desconheci-
mento das características dos não res-
pondentes (desconhecimento este jus-
tificado pelos autores pelo anonimato
do questionário) coloca-nos algumas

dúvidas relativamente à validade dos
resultados: O que determinou a não
resposta? Haverá diferenças entre uma
população e outra? Quais as conse-
quências nos resultados? Como se con-
trolaram as prováveis fontes de en-
viesamento?

2. SELECÇÃO DOS SUJEITOS DO ESTUDO

Os dados que nos são apresentados pe-
los autores não nos permitem concluir
da representatividade dos responde-
dores face ao «universo populacional».
Isto é: não nos são descritas as caracte-
rísticas da população-base do estudo
nem quais as eventuais diferenças en-
tre estas e, por exemplo, as da popu-
lação inscrita no Centro de Saúde.

Muito mais haveria a comentar so-
bre este estudo. Contudo, sabendo-se
que não existem estudos epidemiológi-
cos perfeitos, que todos eles, por muito
elegantes e adequados que sejam, têm,
pela sua própria natureza, problemas
metodológicos dificilmente ultra-
passáveis, interessará mais uma vez
salientar a importância que tem a in-
vestigação como contributo para a me-
lhoria da prática clínica e neste caso, em
particular, para o aprofundar dos co-
nhecimentos sobre acontecimentos
adversos a medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pregliasco F, Mensi C, serpili W, Speccher L, Masella P, Belloni A. Aging (Mi-
lano) 2001 Feb; 13(1): 38-43.
2. MMWR Morb Mortal Wkly 1999 Oct 8;
48(39): 886-890.
3. Vigilância da gripe e vacinação 2001/
/2002. Circular Informativa 18 DT. Direc-
ção Geral de Saúde. Lisboa.
4. MMWR Morb Mortal Wkly 2001 Apr
20; 50(22) : 466-470.
5. Mehta U., Milstien JB, Duclos P, Folb
PI Developing a national system for dealing
with adverse events following immuniza-
tion. Bulletin of the World Health Organiza-
tion, 2000,78(2):170-177.
6. Santiago L M, Mesquita EP, Jorge Su-
sana, Carvalho IM, Rocha MG. Prevalência
comparada de Reacções Adversas a Me-

dicamentos por vacinas anti-gripais. RPCG...

7. Bjornson D C, Serradell J, Hartzema A G. Drug Utilization – Measurement, Classification, and Methods. In Pharmacoepidemiology an introduction .3rd edition. Hartzema A G; Porta Miquel and Tilson H H.

8. Maria Vasco A J. Tratamento das Notificações de Reações Adversas a Medicamentos. Curso de Metodologias em Farmacovigilância. INFARMED. Estoril, Maio de 1998.

9. Polit D F, Hungler B P . Investigacion Cientifica en Ciencias de la Salud – Principios e métodos. 6 edition. Editora Mcgraw Hill. 2000. México

10. Chen Robert T. Special Methodological Issues in Pharmacoepidemiology Studies of Vaccine Safety. In Pharmacoepidemiology 2nd edition. Brian Strom.Wiley

11. Chen T R, Hibbs B. Vaccine safety: Current and Future Challenges. Pediatrics Annals July 1998;27(7):445-455.