

# Prevalência comparada de Reacções Adversas a Medicamentos por vacinas anti-gripais

LUIZ MIGUEL SANTIAGO\*, EUGÉNIA PAULA MESQUITA\*\*, SUZANA JORGE\*\*  
ISABEL MARIA DE CARVALHO\*, MARIA DA GRAÇA ROCHA\*

## RESUMO

**Objectivos:** Estudar a diferença nas Reacções Adversas a Medicamentos (RAM's) segundo o tipo de vacinas antigripais: fragmentos de vírus inactivados e vacinas de antígenos de superfície.

**Tipo de estudo:** Prospectivo, comparativo, aleatorizado, aberto.

**Material:** Individuos de três Listas de Clínica Geral que entre Setembro e Dezembro de 1999 realizaram a vacinação no âmbito da normal actividade da consulta. Questionário sobre RAM's completamente validado.

**Métodos:** Prescrição segundo distribuição aleatória por: Grupo 1 - fragmentos de vírus inactivados e Grupo 2 - vacinas de antígenos de superfície. Vacinação intra-muscular profunda na região deltoideia direita com entrega de Questionário a ser preenchido ao quinto dia após vacinação.

**Resultados:** Recebidos 346 Questionários (55,8%) dos distribuídos, sendo 140 de homens (40,5%), 118 (34,1%) de individuos com idade igual ou inferior a 65 anos e 53 (15,3%) a situação de primeira vacinação. No Grupo 1, foram recebidos 176 Questionários e no Grupo 2, 170 (ns). Dos respondentes 26,5% referiram pelo menos uma RAM. Das RAM's, 41% têm carácter sistémico. 30,7% dos relatos de RAM no Grupo 1 e 22,3% no Grupo 2 (ns).

**Conclusões:** Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na prevalência de RAM's, comparando os dois grupos vacinais disponíveis a partir de Setembro de 1999. Baixa prevalência de RAM's, sendo sobretudo frequentes as RAM's de carácter geral, febre e as mialgias. É boa a adesão do público a este tipo de estudos para a medida da segurança da utilização dos medicamentos.

**Palavras-chave:** Vacina; Vacina anti-gripe; Gripe; Farmacovigilância.

como a diabetes – levou a que tais programas vacinais fossem desenvolvidos por serem, de facto, de boa eficácia a baixo custo<sup>1,2,3,4</sup>. As principais indicações para a vacinação encontram-se no Quadro I.

A realização deste acto médico profiláctico tem indicações também quanto à população alvo a envolver, nomeadamente os idosos e os institucionalizados, bem como, nos mais novos, a todos aqueles que sofram de patologias como as que no Quadro I são listadas ou os que, por actividade profissional ou outra razão, o julguem adequado e necessário. A vacinação, tal como qualquer outra intervenção terapêutica farmacológica, pode desencadear Reacções Adversas a Medicamentos (RAM's)<sup>5</sup>, que devem ser estudadas, pois, para além de significarem eventuais custos adicionais da terapêutica<sup>6</sup>, podem também significar, neste caso, redução da adesão a posteriores campanhas vacinais, já que a vacinação é feita junto de épocas de início de surtos infecciosos que cursam com as manifestações do «síndrome gripal»<sup>1,2,3,5</sup>. O aparecimento destas situações clínicas caracterizadas por febre, mialgias e cefaleias associadas ou não a outros sinais e sintomas como lacrimejo, obstrução nasal, anósmia, ageusia e altera-

## INTRODUÇÃO

**E**stá hoje em dia demonstrada a importância de programas de vacinação anti-gripal<sup>1,2,3,4</sup>. A redução da morbidade e mortalidade desencadeadas por tal infecção viral – sobre-infeccções bacterianas, particularmente pulmonares, redução da morbidade em vários aparelhos, como o respiratório e o cardiovascular, e a redução de episódios de agravamento de patologias crónicas,

\*Assistente graduado de Clínica Geral

\*\*Enfermeira em Medicina Geral e Familiar

Extensão de Marco dos Pereiros, Subregião de Saúde de Coimbra.

## QUADRO I

## PRINCIPAIS INDICAÇÕES PARA A VACINAÇÃO CONTRA INFECÇÃO POR INFLUENZA VIRUS

Patologia	Casos particulares
Doença Pulmonar Crónica	Bronquite Crónica, Enfisema, Asma, Bronquiectasias, Tuberculose Pulmonar, Fibrose Quística
Doença Cardíaca Crónica	Insuficiência Cardíaca Congestiva, Hipertensão Arterial, Doença Valvular Cardíaca
Doença Renal Crónica	Patologia Renal Parenquimatosa Crónica
Doença Metabólica Crónica	Diabetes Mellitus
Pacientes Imunodeficientes	Infetados por HIV
Outros casos	Pacientes > 65 anos, particularmente se institucionalizados; Pacientes jovens que recebem AAS por longos períodos de tempo; Profissionais da saúde e prestadores de trabalho social

Adaptado de *Prevention and control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 1998* e de Circular Informativa nº33 DT de 9/11/1999, Direcção Geral da Saúde, Ministério da Saúde de Portugal.

ções da audição, ao serem em terminologia popular apelidadas de «gripe», podem levar ao aparecimento de algumas «resistências à vacinação» por apenas poder esta prevenir as situações infecciosas provocadas pelas estirpes virais contidas no preparado vacinal<sup>5</sup>. Tais RAM's devem também ser estudadas por imposição de conhecimento relativo à segurança pela utilização dos medicamentos.

Deverá, assim, haver um grande cuidado com os diagnósticos a realizar e com a informação a fornecer a cada paciente<sup>1,2,3,4,5,6</sup>.

A vacinação anti-gripal está associada a RAM's que foram já alvo de estudo quanto à sua qualidade e tipo<sup>1,2,3,7</sup> e à sua prevalência<sup>8</sup>. O tipo de vacina utilizada, em função de formas diferentes de produção e do seu teor em compostos não virais – ovalbumina, endotoxina e outros – pode ser responsável por especial reactividade medicamentosa sendo certo que diferentes preparações vacinais quanto ao poder imunológico e modo de fabrico, podem ser responsáveis por diferenças de eficácia<sup>9</sup>, apesar de serem de iguais títulos quanto à composição imunológica, a avaliar pe-

los seus Resumo de Características do Medicamento (RCM).

A Farmacovigilância<sup>10,11</sup>, estudo das Reacções Adversas a Medicamentos e que ocorrem após a sua comercialização, pode ser efectuada por várias formas, sendo uma delas o espontâneo relato pelo público que toma tais medicamentos, desde que tal uso seja feito no respeito das indicações constantes da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento e que este não esteja a ser usado em doses não estudadas ou em situações em que não haja indicação para o seu uso<sup>7,12,13,14</sup>.

Estão comercializados em Portugal dois tipos de vacinas anti-influenza: *de fragmentos de vírus inactivados e vacinas inactivadas de antigénios de superfície* de acordo com o Quadro II.

A composição – em estirpes imunológicas – de tais vacinas é anualmente actualizada em função de indicações fornecidas pela OMS, tendo em conta a expectativa de infecciosidade para o ano seguinte efectuada mediante projecções epidemiológicas.

Sendo reconhecida a igual capacidade imunogénica de cada tipo de vacinas<sup>9</sup>, coloca-se a questão de saber qual

## QUADRO II

## COMPARAÇÃO ENTRE VACINAS QUANTO A CONSTITUIÇÃO VÍRICA E EXCIPIENTES

Tipo de vacina	Constituição vírica	Excipientes	Nomes comerciais
Fragmentos de vírus inactivados (1)	A/Sydney/5/97(IVR-108)= 15µg Hemaglutinina A/Beijing/262/95 (X-127) = 15µg Hemaglutinina B/Yamanashi/184/93= 15µg Hemaglutinina	Tiomersal, cloreto de sódio, hidrogenofosfato de Na+ dodecahidrato, dihidrogenofosfato de K+, Cloreto de K+, cloreto de Mg++ hexahidratado, polissorbato 80/Octoxinol 9, formaldeído, desoxicolato de Na+, vestígios de sulfato de gentamicina e água para injectáveis.	Fluarix® Istivac®
Antígenos de superfície (2)	A/Sydney/5/97(IVR-108) = 15µg Hemaglutinina A/Beijing/262/95 (X-127) = 15µg Hemaglutinina B/Yamanashi/184/93= 15µg Hemaglutinina	Cloreto de Potássio, fosfato monopotássico, fosfato dissódico dihidratado, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de Magnésio, tiomersal, e água para injectáveis. Outros (vestígios): Sacarose, desoxicolato de sódio, formaldeído, bromerto de cetiltrimetilamónio, polissorbato 80 e vestígios de gentamicina, Betapropiolactona, Ovalbumina, Neomicina e Polimixina e Triton N 101	Influvac 99® Fluvirin®

(1) De acordo com o Resumo de Características do Medicamento (RCM), fonte INFARMED.

(2) De acordo com o Resumo de Características do Medicamento (RCM), fonte INFARMED.

dos dois tipos terá menor incidência de RAM's.

Vários factores podem contribuir para o aparecimento de RAM's, desde a administração das vacinas a indivíduos em período de incubação de doença febril, à administração de vacinas desprovidas da devida conservação térmica até à má técnica de injeção e à sua aplicação a indivíduos com passado de alergia a proteínas do ovo ou a outras substâncias contidas nas formulações (ver Quadro II). É já conhecida a prevalência e a qualidade das RAM's provocadas pela vacinação anti-gripal, havendo estudos que sugerem não haver diferenças nas RAM entre diferentes tipos de vacinas e que o sexo feminino notificará mais reacções de carácter local<sup>1,2,7,8</sup>. É escassa a diferença do custo médio entre os dois grupos vacinais (37\$00), sendo de custo mais elevado o grupo das vacinas de fragmentos de vírus.

Não sendo conhecidos trabalhos na população portuguesa, em ambu-

latório, comparando as RAM's provocadas pelas diferentes vacinas anti-gripais intra-musculares, há assim base racional para a realização do presente trabalho.

## OBJECTIVOS

Analisar a relação entre o tipo de vacinas aplicadas e o tipo e prevalência de RAM's na população de três listas de Clínica Geral da região de Coimbra – quanto ao sexo, grupo etário e situação de primeira vacinação ou revacinação – em função do tipo de vacinas aplicadas: e vírus fragmentado ou de antígenos de superfície.

Conhecer a adesão do público consumidor a uma metodologia de Farmacovigilância.

## METODOLOGIA

Foi realizado um estudo prospectivo,

comparativo, aberto e aleatorizado quanto ao tipo de vacina, em três Listas de Clínica Geral. População em localização geográfica sub-urbana e rural do Concelho de Coimbra, na área de influência do Centro de Saúde de Santa Clara, Subregião de Saúde de Coimbra, que realizou a vacinação entre os meses de Setembro e Dezembro de 1999, sendo utilizados os seguintes materiais:

Ficha para colheita de dados epidemiológicos: Sexo, idade, tipo de vacina e situação de primeira vacinação ou revacinação.

Questionário sobre RAM's de perguntas com resposta Sim/Não e uma pergunta de resposta aberta.

Foi respeitada a seguinte metodologia:

a) Prescrição da vacina: prescrição da vacina a todos aqueles que a solicitaram, bem como àqueles que tinham indicação para tal, sendo sempre respeitada a vontade de não ser vacinado. Definidos dois grupos vacinais - *Grupo 1 - fragmentos de vírus inactivados* e *Grupo 2 - vacinas de antigénios de superfície* -, havia liberdade de prescrição comercial dentro de cada grupo de vacinas, sendo a ordem de prescrição do grupo vacinal determinada mediante uma distribuição aleatória definida em tabela.

b) Administração da vacina: intramuscular profunda na região deltoideia direita.

c) Administração de Ficha com Questionário (Anexo 1): solicitada a colaboração a todos aqueles que foram vacinados no sentido de fazerem o preenchimento ao quinto dia após vacinação, sendo a Ficha entregue aquando da vacinação com os dados epidemiológicos já preenchidos.

Tratando-se de estudo populacional resultante da livre vontade de ser vacinado ou da aceitação de uma indicação para vacinação, não foi realizada qualquer acção de incentivo ao retorno do Questionário preenchido, por terem os

autores considerado privilegiar o carácter de voluntariado na resposta e entrega. Não foi realizado cálculo prévio do tamanho da amostra e, dado ser uma metodologia baseada em resposta anónima, não houve possibilidade de realizar estudo dos não respondentes, por não ter sido constituída base de registos para tal.

De acordo com o protocolo do trabalho e as actuais indicações para vacinação<sup>2</sup>, foi realizado estudo mais aprofundado da terceira idade, pelo que foram operacionalizados dois grupos etários, o maior de 65 anos e menor de 65 anos. Foram também operacionalizados grupos quanto ao facto de ser primeira vacinação ou revacinação.

O Questionário foi elaborado tendo em conta as principais RAM's já descritas nos RCM das vacinas e a localização anatómica constante de Questionários já devidamente validados, um deles em Português<sup>8,14</sup>. Houve lugar à prévia validação do presente Questionário através de uma primeira fase de validação científica, em que um painel de peritos - médicos, epidemiologistas e farmacêuticos - ajuizou da elaboração e adequação das perguntas em relação à RAM que era suposta ser medida. Numa segunda fase foi feita a validação linguística, em que se traduziram os termos científicos por termos da linguagem popular, quanto à sua compreensão, por meio da sua aplicação a um conjunto de pessoas com características semelhantes às da população que viria a ser estudada. Numa terceira fase foi validada a fiabilidade e reprodutibilidade através da aplicação oral seguida da aplicação por auto-preenchimento cerca de 15 minutos após a aplicação oral sendo verificada a ausência de diferença com significado estatístico nas respostas obtidas, em ambos os tempos, através de teste estatístico não paramétrico.

d) Definições utilizadas:

**Grupo vacinal 1** - Fragmentos de vírus



inactivados

**Grupo vacinal 2** - Antígenos de superfície

**Grupo etário 1** – indivíduos com menos de 65 anos

**Grupo etário 2** – indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.

e) Em caso de uma resposta positiva a qualquer pergunta do Questionário era feito o diagnóstico de RAM, assim se passando a falar de «caso».

Classificação das RAM's em não graves e graves, de acordo com as definições do Centro Nacional de Farmacovigilância de Portugal, sendo as graves divididas em esperadas e não esperadas, de acordo como Resumo de Características do Medicamento.

Sendo a vacinação um acto médico normal na consulta de Clínica Geral, que apenas é proposto e não imposto aos pacientes, e sendo tão só pretendida a determinação de RAM's motivadas pela administração de um preparado terapêutico, não foi colocada a questão da necessidade de autorização de Comissão de Ética.

## ESTATÍSTICA

Utilizando programa estatístico SPSS versão 7.5, foram utilizadas medidas estatísticas de tendência central e de dispersão, bem como os testes  $\chi^2$ , t de Student para variáveis não emparelhadas e teste de Mann-Whitney, sendo considerados a diferença com significado estatístico o  $p < 0,05$ . Foi verificada a normal distribuição dos dados para a aplicação do teste t de Student.

## RESULTADOS

Dos 620 Questionários distribuídos, foram recebidos 346 (55,8%), correspondendo 140 a homens (40,5%), 118 (34,1%) a indivíduos com idade igual ou inferior a 65 anos (Grupo etário 1) e 53

(15,3%) a situação de primeira vacinação. A distribuição pelos Grupos Vacinais a estudar revela 176 (50,9%) no Grupo 1 e 170 (49,1%) no Grupo 2. A idade média da amostra é de  $66,15 \pm 13,39$  anos com um mínimo de 14 e um máximo de 102 anos.

De acordo com o Quadro III, na distribuição por Grupos Vacinais, o sexo feminino é mais prevalente em ambos grupos vacinais e o grupo etário mais novo mais prevalente no Grupo Vacinal 1. Foram efectuados diagnósticos de RAM em 30,68% dos indivíduos do Grupo Vacinal 1 e em 22,35% dos elementos do Grupo Vacinal 2. De acordo com o mesmo Quadro verifica-se haver diferença estatisticamente significativa na idade média entre os dois Grupos. Verifica-se não haver diferença estatisticamente significativa na idade média entre sexos por Grupo Vacinal, assim como entre ambos sexos no mesmo Grupo Vacinal.

A idade média em função da situação de diagnóstico de RAM, revela uma diferença estatisticamente significativa com  $p < 0,01$  (sem diagnóstico  $67,51 \pm 11,69$  anos e com diagnóstico  $62,38 \pm 16,75$  anos). Para as situações de diagnóstico de RAM, foram encontradas diferenças com significado estatístico, na distribuição por sexos, entre a idade média do sexo feminino, e para a idade das situações de diagnóstico de RAM, de acordo com o Quadro IV.

No Quadro V, são mostrados os resultados do estudo da distribuição, por Grupos Vacinais, quanto ao número de situações de diagnóstico de RAM, verificando-se haver diferenças com significado estatístico na distribuição por sexos e situação de primeira vacinação/revacinação.

O estudo das respostas «Sim» ao Questionário, é referido no Quadro VII. A análise deste Quadro permite verificar que as RAM locais representam 34,7% do total das RAM's, que nas RAM's locais a «dor no local da adminis-

QUADRO III

## CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Variável	Virus inativados	Antígenos superfície	p
Homem	65	75	0,17 ( $\chi^2$ )
Mulher	111	95	
Grupo etário < 65 anos	69	49	0,04 ( $\chi^2$ )
Grupo etário $\geq$ 65 anos	107	121	
Primeira Vacinação	24	29	0,37 ( $\chi^2$ )
Revacinação	152	141	
Sem diagnóstico de RAM	122	132	0,08 ( $\chi^2$ )
Com Diagnóstico de RAM	54	38	
Idade média Homem	62,54 $\pm$ 16,77	66,16 $\pm$ 10,14	0,11 (t de Student)
Idade média Mulher	65,88 $\pm$ 13,80	68,92 $\pm$ 12,10	0,09 (t de Student)
Idade média amostra	64,65 $\pm$ 15,01	67,70 $\pm$ 11,33	0,03 (t de Student)

QUADRO IV

## DISTRIBUIÇÃO DA IDADE MÉDIA NA POPULAÇÃO COM DIAGNÓSTICO DE RAM

Variável	Virus inativados (n=54) Idade média	Antígenos superfície (n=38) Idade média	p (*)
Homem	53,93 $\pm$ 24,79	62,93 $\pm$ 13,19	0,24
Mulher	61,25 $\pm$ 15,88	68,88 $\pm$ 12,11	0,04
Grupo etário < 65 anos	42,57 $\pm$ 16,80	51,60 $\pm$ 11,08	0,13
Grupo etário $\geq$ 65 anos	71,81 $\pm$ 5,41	72,07 $\pm$ 8,06	0,88
Primeira vacina	39,14 $\pm$ 21,44	67,33 $\pm$ 1,53	0,05
Revacinação	62,36 $\pm$ 16,38	66,63 $\pm$ 13,22	0,21
População total com diagnóstico	59,35 $\pm$ 18,62	66,68 $\pm$ 12,68	0,03

(\*) t de Student

tração da vacina», corresponde a 62,7% do total que, nas RAM's gerais, a «febre ou dores nos músculos nos dois dias após a vacina» e a «tosse, pingo do nariz ou olhos a chorar nos dois dias a seguir à vacina» representam 63%, ao mesmo tempo que representam 41,1% das RAM's totais. Não se verificam diferenças com significado estatístico na

análise da distribuição das respostas, por pergunta, em função do Grupo Vacinal.

É de salientar apenas terem sido recebidos dois Questionários com anotações na Pergunta Aberta cujas respostas cabiam dentro das perguntas anteriores do Questionário. Não foram encontradas RAM's graves.

QUADRO V

## NÚMERO DE DIAGNÓSTICOS DE RAM, POR GRUPO VACINAL

Variável	Virus inactivados (n)	Antígenos superfície (n)	p(*)
Homem	14	14	0,02
Mulher	40	24	
Grupo etário < 65 anos	23	10	0,96
Grupo etário ≥ 65 anos	31	28	
Primeira vacina	7	3	0,03
Revacinação	47	35	

(\*) Teste de Mann-Whitney

QUADRO VI

## RESPOSTAS POSITIVAS AO QUESTIONÁRIO, POR GRUPO VACINAL

Pergunta	Virus inactivados (n)	Antígenos superfície (n)	p(*)
Dor no local da vacina	25	12	0,15
Vermelhidão no local da injeção	7	6	0,70
Caroço no local da injeção	5	3	0,81
Caroços perto do local da injeção ou na axila	0	1	0,23
Sentiu febre ou dores nos músculos nos dois dias após a vacina	18	12	0,86
Tosse, pingo do nariz ou olhos a chorar nos dois dias a seguir à vacina	22	19	0,70
Tremores nas mãos ou nos braços após a vacina	6	3	0,60
Formigueiros ou encortamento nos braços ou pernas nos três dias a seguir à vacina	9	4	0,40
Mal-estar geral após a vacinação	10	9	0,54

(\*) -  $\chi^2$ 

A distribuição, em valores absolutos do número de respostas «Sim», na variação por sexos, grupos etários e situação de primeira vacinação/revacinação, é fornecida no Quadro VII, que permite verificar a manutenção da distribuição dos resultados gerais, quando analisados pelas variáveis estudadas.

Nos Quadros VII, VIII e IX são mostradas as distribuições das respostas positivas pelas variáveis sexo, grupo

etário e primeira vacinação/revacinação e o seu significado estatístico em função das variáveis em estudo. Verifica-se haver diferenças na comparação por sexos em função dos grupos etários considerados para a «dor no local vacinal», e também no estudo por sexos para «caroço no local da injeção ou na axila», aqui com fraca sensibilidade estatística, o que parece significar valorização dos sintomas, em desfavor dos sinais.

QUADRO VII

## RESPOSTAS POSITIVAS, POR PERGUNTA DO QUESTIONÁRIO, EM FUNÇÃO DO SEXO

Pergunta	Homem (n)	Mulher (n)	p
Dor no local da vacina	6	31	0,01
Vermelhidão no local da injeção	3	10	0,53
Caroço no local da injeção	0	8	0,05
Caroços perto do local da injeção ou na axila	0	1	0,50
Sentiu febre ou dores nos músculos nos dois dias após a vacina	7	23	0,30
Tosse, pingo do nariz ou olhos a chorar nos dois dias a seguir à vacina	13	28	0,81
Tremores nas mãos ou nos braços após a vacina	1	8	0,18
Formigueiros ou encortamento nos braços ou pernas nos três dias a seguir à vacina	5	8	0,50
Mal-estar geral após a vacinação	4	15	0,32

(\*) -  $\chi^2$ 

QUADRO VIII

## RESPOSTAS POSITIVAS, POR PERGUNTA DO QUESTIONÁRIO, EM FUNÇÃO DO GRUPO ETÁRIO

Pergunta	Grupo etário <65 anos	Grupo etário ≥ 65 anos	p
Dor no local da vacina	19	18	0,01
Vermelhidão no local da injeção	3	10	0,23
Caroço no local da injeção	3	5	0,60
Caroços perto do local da injeção ou na axila	1	0	0,23
Sentiu febre ou dores nos músculos nos dois dias após a vacina	13	17	0,20
Tosse, pingo do nariz ou olhos a chorar nos dois dias a seguir à vacina	15	26	0,53
Tremores nas mãos ou nos braços após a vacina	2	7	0,30
Formigueiros ou encortamento nos braços ou pernas nos três dias a seguir à vacina	2	11	0,08
Mal-estar geral após a vacinação	5	14	0,24

**DISCUSSÃO**

Tratando-se de um estudo em que a resposta era solicitada numa base de voluntariado e não tendo sido realizada qualquer acção de sensibilização para a resposta, que não o simples pedido pelas enfermeiras administradoras da vacina e, tendo em atenção ter sido

o segundo ano seguido de estudo na população, por Questionário, a taxa de resposta parece ser aceitável, quando comparada com outro trabalho já realizado, mas com metodologia que incluía acções tendentes à obtenção do questionário e que resultaram numa taxa de 92% de entrega de Questionário preenchido<sup>8</sup>. Neste estudo tentámos observar qual seria a espontânea adesão à noti-

QUADRO IX

## RESPOSTAS POSITIVAS, POR PERGUNTA DO QUESTIONÁRIO, EM FUNÇÃO DE PRIMEIRA VACINAÇÃO/REVACINAÇÃO

Pergunta	Primeira vacina (n)	Revacinação (n)	p
Dor no local da vacina	2	35	0,17
Vermelhidão no local da injeção	0	13	0,17
Caroço no local da injeção	0	8	0,30
Caroços perto do local da injeção ou na axila	0	1	0,72
Sentiu febre ou dores nos músculos nos dois dias após a vacina	4	26	0,59
Tosse, pingo do nariz ou olhos a chorar nos dois dias a seguir à vacina	3	38	0,32
Tremores nas mãos ou nos braços após a vacina	0	9	0,27
Formigueiros ou encortamento nos braços ou pernas nos três dias a seguir à vacina	0	13	0,17
Mal-estar geral após a vacinação	2	17	0,95

ficação, pelo que os resultados obtidos, que consubstanciam uma menor – mas ainda assim significativa – adesão à resposta, não constituem factor de preocupação *major*. Dada a metodologia seguida – anonimato total – não foi possível realizar qualquer estudo comparativo entre população respondedora e não respondedora, sendo estudadas as respostas das pessoas que quiseram realizar a vacinação por haver indicação médica e das pessoas que a solicitaram. De acordo com os objectivos do estudo, a aleatorização foi realizada em função da distribuição pelos dois grupos vacinais em comparação, pelo que era de admitir a existência de diferenças na idade média e no número de indivíduos em cada grupo etário considerado, entre os dois grupos vacinais, como se veio a verificar.

Tal como referido em outros estudos, as RAM mais frequentes são de carácter geral e mais relatadas no sexo feminino<sup>8,15</sup>. Quanto às RAM's locais, a dor no local de vacinação é a principal queixa sendo na análise por grupo etários a única RAM com diferença estatística.

O desconforto, quer no local da injeção

quer geral, que a vacinação antigripal pode originar, assim como cumulativamente, o aparecimento de sintomas e sinais de «Síndrome Gripal», dada a época em que a vacina é efectuada, bem como a realização de diagnósticos não médicos de «Gripe» em situações não provocadas por *Influenza Virus*, são motivos que podem obstar à obtenção de bons resultados em futuras campanhas vacinais. Este estudo como tal não foge ao acima escrito, quando verificamos que 26,5% dos vacinados e respondedores, apresentaram uma qualquer RAM, sendo 32,6% das respostas positivas ao Questionário, relativas a sinais e sintomas que se encontram na definição de «Síndrome Gripal». Este facto levanta com grande acuidade a questão de como motivar a população em risco para a realização de futuras vacinações<sup>1,5</sup>. A época ideal do ano para a realização da vacinação parece ser a implementada neste estudo, por forma a evidenciar título eficaz de anticorpos na altura de maior incidência de infecção, obstando assim a situações de pânico noticioso, tal como o ocorrido no início do ano 2000 e que ao levar a uma vacinação tardia, pode já não ter eficácia. Deve ser

tido em conta que o tempo necessário à resposta imunológica do organismo perante a vacinação, com evidenciação de títulos de anticorpos protectores, apenas ocorre cerca de 48 horas após a administração da vacina<sup>1,3</sup>. Neste particular é de referir a intensa procura da vacinação por parte dos constituintes destas três listas de Clínica Geral, cuja vacinação parece já ser um hábito enraizado, devendo salientar-se que, em relação à campanha vacinal de 1998, apenas uma pessoa não foi vacinada, apesar de o ter solicitado, em função de uma RAM apresentada no ano transacto<sup>8</sup>.

Estas RAM's podem dever-se quer a problemas de fabrico – defeitos de filtragem –, quer a infecções por outras estirpes virusais. É sugerido que nos indivíduos ainda não anteriormente expostos à vacina, as RAM's de carácter geral serão mais importantes o que, este estudo, não corrobora<sup>5</sup>.

Nota-se maior valorização dos sintomas gerais – particularmente os respiratórios superiores e de carácter pirético – em comparação com outro estudo feito numa população semelhante e no qual o principal tipo de RAM's descrito foi a dor no local da vacinação<sup>8</sup>.

As RAM's provocadas pelas vacinas podem estar dependentes de vários factores, como o conteúdo em ovalbumina e a concentração de compostos não virusais (ver Quadro II), que podem variar entre diferentes lotes da mesma vacina<sup>9</sup>, sendo assim responsáveis por reacções, episodicamente graves, de hipersensibilidade que pode revestir vários tipos. A avaliar pela composição fornecida pela Indústria Farmacêutica e constante dos Resumos de Características de Medicamento, não há variação no conteúdo viral dos dois grupos vacinais e entre tais grupos nos vários nomes comerciais. Já a composição não imunológica varia substancialmente, o que poderia fazer antecipar eventuais diferenças na prevalência de

RAM's. De facto, no Grupo Vacinal 1 – fragmentos de vírus inactivados – há 30,7% de diagnósticos de RAM' e 22,3% no Grupo Vacinal 2 – de antigénios de superfície –, no entanto sem diferença com significado estatístico.

O facto de apenas terem sido recebidos dois questionários com referências na pergunta aberta, poderá significar que o Questionário agora aperfeiçoado estará feito por forma a cumprir cabalmente a sua função – o estudo tão aprofundado quanto possível das RAM's – sinais notados e sintomas percebidos em que a vacina anti-gripal é a suspeita causadora – na óptica dos vacinados.

A eficácia da vacina na prevenção da Infecção por *Influenza Virus* está demonstrada<sup>1,2,3,5</sup>. A segurança da sua utilização – salvaguardada a existência de contra-indicações para o seu uso tal como a alergia à proteína do ovo – objectivo central da Farmacovigilância, parece estar verificada<sup>8</sup> até em função dos resultados obtidos no presente estudo – mesmo que se possa argumentar com o facto de os respondentes poderem representar uma população mais atenta aos seus problemas de saúde e eventualmente mais propensa ao relato – com ausência de diferenças estatisticamente significativas, quer na qualidade, quer na quantidade de RAM's, entre os dois grupos de vacinas utilizadas. Tal havia já sido anteriormente demonstrado numa população de características epidemiológicas diferentes no seu grau cultural e por metodologia diferente de colheita<sup>16</sup>. No presente estudo não foi detectada qualquer RAM de carácter grave esperada ou não esperada, segundo as definições do Centro Nacional de Farmacovigilância, que assegura em Portugal o Sistema Nacional de Farmacovigilância, pelo que não foram feitas notificações.

Na senda de outros estudos e formas de organização de Farmacovigilância, este trabalho parece demonstrar a boa adesão do público a esta forma de rea-

lização de estudos de segurança da utilização do medicamento, em virtude da taxa de respostas obtidas<sup>8,12</sup>.

### CONCLUSÕES

Não foram encontradas diferenças com significado estatístico na prevalência de RAM's, comparando os dois grupos vacinais considerados.

É baixa a prevalência de RAM's, sendo sobretudo frequentes as de carácter geral como febre e mialgias.

É boa a adesão do público a este tipo de estudos para a medida da segurança da utilização dos medicamentos.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wiselka M. Gripe: diagnóstico, tratamento e profilaxia. *BMJ* 1994; 3:674-9
2. Prevention and control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1998; 47:1-3
3. Palache AM. Influenza Vaccines a reappraisal of their use. *Drugs* 1997; 6:841-56
4. Circular Informativa nº33 DT de 9/11/1999 Vigilância da Gripe – Vacinação antigripal em 1999-2000. Direcção Geral da Saúde, Ministério da Saúde de Portugal.
5. AHFS Drug Information 98: 2774-2783.
6. Graham Dukes MN. Economic Costs of Adverse Drug Reactions. *Pharmacoeconomics* 1992;3:153-154
7. Vaz F. Editorial. *Boletim de Farmacovigilância* (2), 3
8. Santiago LM, Mesquita EP, Jorge S, Carvalho IM, Rocha MG. Farmacovigilância em vacinação antigripal. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 1999; 17:55-61
9. Chaloupka I, Schuller A, Marschall M, Meier-Ewert H. Comparative Analysis of Six European Influenza Vaccines. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infec.Dis* 1996; 15:121-127
10. Requirements for Adverse Drug Reaction Reporting. World Health Organization. Geneva, 1975
11. Rawlins MD. Pharmacovigilance: Paradise lost, regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1995; 29:41-49
12. Kessler DA. Introducing MEDWatch, a new approach to reporting medication and device Adverse Effects and product problems. *JAMA* 1993; 21: 2765-8.
13. ASHP guidelines on adverse drug reactions monitoring and reporting. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 1995; 52: 417-9.
14. Corso DM, Pucino F, DeLeo JM, Calis KA, Gallelli JF. Development of a questionnaire for detecting potential adverse drug reactions. *Ann Pharmacoter* 1992; 26:890-6
15. Beyer WEP, Palache AM, Kerstens R, Masurel N. Gender differences in local and systemic reactions to inactivated influenza vaccine, established by a meta-analysis of fourteen independent studies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* 1996; 15:65-70.
16. Rentero BB, Burillo JMT, Pons AS, Bermúdez BP, Viguer VZ. Comparison of Adverse Reactions to Split-Virion and Subunit-Virion Influenza Vaccines. *Rev.Esp.Salud Publica* 1995; 69:463-468.

#### Endereço para correspondência:

Luiz Miguel Santiago  
Quinta de Voimarães, Lote 12 5º D,  
3000 Coimbra  
Tel: 239 716 291  
Fax: 239 716 291  
E-mail: rdd50646@mail.telepac.pt

Recebido em: 03/05/2000  
Aceite para publicação em: 28/12/2001

**ANEXO 1**

\_\_\_\_\_

Nº: \_\_\_\_/\_\_\_\_      Sexo: n F   n M      Idade: \_\_\_\_ anos

Vacina: \_\_\_\_\_      1ª Vacinação n      Revacinação n

**Após ser vacinado teve:**

Dor no local da vacina:	Sim n	Não n
Vermelhidão no local da injeção:	Sim n	Não n
Caroço no local da injeção:	Sim n	Não n
Caroços perto do local da injeção ou na axila:	Sim n	Não n
Sentiu febre ou dores nos músculos nos dois dias após a vacina:	Sim n	Não n
Tosse, pingo do nariz ou olhos a chorar nos dois dias a seguir à vacina:	Sim n	Não n
Tremores nas mãos ou nos braços após a vacina:	Sim n	Não n
Formigueiros ou encortiçamento nos braços ou pernas nos três dias a seguir à vacina:	Sim n	Não n
Mal-estar geral após a vacinação:	Sim n	Não n

Outras sensações ou queixas após a vacina:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**COMPARISON OF ADVERSE DRUG REACTIONS PROFILE BETWEEN TWO TYPES OF ANTI-INFLUENZA VIRUS VACCINES.**

*To compare the prevalence of Adverse Drug Reactions (ADRs) profile of two anti-Influenza Virus Vaccines Groups, a prospective study was performed between September and December 1999 in an ambulatory population of three General Practitioners of the Centre of Portugal, using a validated questionnaire designed to study systemic and local ADRs, to be answered at day five after the intra-muscular vaccination.*

*A total of 346 (55,8%) questionnaires has been returned, showing a good adherence to the study, with no statistical difference in the number of questionnaires between the two groups of vaccines in appraisal. At least one ADR was referred in 25,5% of the questionnaires. Of the total ADR's assigned 41% were related to systemic reactions. In Group 1 (attenuated virus vaccines) 30,7% of the questionnaires presented an ADR and in Group 2 (surface antigen vaccines) 22.3% presented ADR, these figures representing no statistical difference. No statistically significant differences of ADR prevalence was observed between the two groups of vaccines, the figures of the prevalence of ADRs being low. Systemic ADRs were more prevalent than the local reactions. Taking into account the satisfactory adhesion of the immunized population, these studies can be helpful in the assessment of the safety of the use of drugs.*

**Key-words:** Vaccine; Anti-influenza vaccine; Influenza; Farmacovigilance.