

Universidade Nova de Lisboa
Faculdade de Ciências Médicas



VIGILÂNCIA ACTIVA DE EVENTOS APÓS VACINAÇÃO

Luís Correia Pinheiro

Mestrado em Epidemiologia

Lisboa, 2008

VIGILÂNCIA ACTIVA DE EVENTOS APÓS VACINAÇÃO

Luís Correia Pinheiro

Mestrado em Epidemiologia

Lisboa, 2008

Tese Orientada por:

Prof. Doutora Ana Paula M. de Almeida Martins S. Correia

AGRADECIMENTOS

Esta tese não teria sido possível sem a ajuda e colaboração de instituições e individualidades, por este motivo expresseo o meu agradecimento.

À minha orientadora, Prof.^ª Doutora Ana Paula Martins, pela generosa paciência com que ouviu as minhas questões, dúvidas e problemas, pela compreensão e sentido prático com que me ajudou a superar as dificuldades e pelo incansável ânimo e energia que me transmitiu.

À Sub-Região de Saúde de Lisboa e aos Centros de Saúde de Alvalade, Amadora, Lapa, Olivais, Pontinha e Queluz.

À Dr.^ª Mafalda Castro e Dr.^ª Paula Abreu, pela simpatia com que sempre me receberam e pelo auxílio e dinamismo numa fase tão decisiva do projecto.

À Dr.^ª Manuela Peleteiro e restante Coordenação da Sub-Região de Saúde de Lisboa, que em 2007 aceitaram colaborar neste projecto, pela confiança que depositaram em mim e no projecto.

Aos Directores dos Centros de Saúde, Dr.^ª Graça Carneiro, Dr.^ª Maria Helena Canada, Dr. Idalmiro Carraça, Dr.^ª Maria Graça Duarte, Dr.^ª Graciete Pinto, Dr.^ª Maria Clara Peixe pelo ânimo que imprimiram à nossa colaboração.

Às Enfermeiras que participaram no estudo: Filipa Santos, Maria Carlota Sousa, Susana Padrela, Maria Conceição Carvalho, Sara Castro, Maria Helena Silva, Ana Maria Gonçalves, Maria João Oliveira, Ema Resende, Helena Nunes, Ana Raquel do Bem, Ângela Martinho, Marília Gomes, Delminda Penedo, Patrícia Crispim, Helena Ataíde, Ana Filipa Veloso, Lillian Nave, pela energia e empenho que demonstraram.

À Dr.^ª Ana Miranda, pela estima que sempre demonstrou, pela atenção meticulosa que dedicou ao projecto e por me ensinar novos limites de altruísmo.

À Dr.^ª Paula Macedo e Dr.^ª Maria Etelvina Calé, pela disponibilidade em me ajudar e pela atenta análise de algumas limitações iniciais deste projecto.

Ao Prof. Doutor José Cabrita, por ter sido sempre um interlocutor disponível e pelo espaço de discussão que me deu no seio do Sub-Grupo de Sócio-Farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Ao Prof. Doutor Helder Mota Filipe, pelo incentivo que me deu na escolha do mestrado, pelo optimismo e boa disposição com que sempre pautou o seu discurso.

À Prof.^a Maria Augusta Soares, pelo apoio e compreensão que demonstrou ao longo deste processo.

À Prof.^a Doutora Filipa Ferraz de Oliveira, pela dedicação categorizou a relação com os alunos de mestrado.

Às alunas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Ana Catarina Esteves, Dunia Santos e Filipa Tata, pelo auxílio que me prestaram.

Aos meus amigos que me apoiaram e aos profissionais de saúde cujo empenho superou o solicitado.

À minha mulher, por ser o meu refúgio e pela sua constante motivação e energia que me faz todos os dias querer ser melhor.

RESUMO

A vigilância de efeitos indesejáveis após a vacinação é complexa. Existem vários factores de confundimento que podem dar origem a associações espúrias, meramente temporais mas que podem provocar uma percepção do risco alterada e uma consequente desconfiança generalizada acerca do uso das vacinas. Com efeito as vacinas são medicamentos complexos com características únicas cuja vigilância necessita de abordagens metodológicas desenvolvidas para esse propósito.

Do exposto se entende que, desde o desenvolvimento da farmacovigilância se tem procurado desenvolver novas metodologias que sejam concomitantes aos Sistemas de Notificação Espontânea que já existem.

Neste trabalho propusemo-nos a desenvolver e testar um modelo de vigilância de reacções adversas a vacinas, baseado na auto-declaração pelo utente de eventos ocorridos após a vacinação e testar a capacidade de gerar sinais aplicando cálculos de desproporção a *data-mining*.

Para esse efeito foi constituída uma coorte não controlada de utentes vacinados em Centros de Saúde que foram seguidos durante quinze dias. A recolha de eventos adversos a vacinas foi efectuada pelos próprios utentes através de um diário de registo.

Os dados recolhidos foram objecto de análise descritiva e análise de *data-mining* utilizando os cálculos *Proportional Reporting Ratio* e o *Information Component*.

A metodologia utilizada permitiu gerar um corpo de evidência suficiente para a geração de sinais. Tendo sido gerados quatro sinais.

No âmbito do *data-mining* a utilização do *Information Component* como método de geração de sinais parece aumentar a eficiência científica ao permitir reduzir o número de ocorrências até detecção de sinal.

A informação reportada pelos utentes parece válida como indicador de sinais de reacções adversas não graves, o que permitiu o registo de eventos sem incluir o viés da avaliação da relação causal pelo notificador.

Os principais eventos reportados foram eventos adversos locais (62,7%) e febre (31,4%).

ABSTRACT

The monitoring of undesirable effects following vaccination is complex. There are several confounding factors that can lead to merely temporal but spurious associations that can cause a change in the risk perception and a consequent generalized distrust about the safe use of vaccines.

Indeed, vaccines are complex drugs with unique characteristics so that its monitoring requires specifically designed methodological approaches.

From the above-cited it is understandable that since the development of Pharmacovigilance there has been a drive for the development of new methodologies that are concomitant with Spontaneous Reporting Systems already in place.

We proposed to develop and test a new model for vaccine adverse reaction monitoring, based on self-report by users of events following vaccination and to test its capability to generate disproportionality signals applying quantitative methods of signal generation to data-mining.

For that effect we set up an uncontrolled cohort of users vaccinated in Healthcare Centers, with a follow-up period of fifteen days. Adverse vaccine events we registered by the users themselves in a paper diary

The data was analyzed using descriptive statistics and two quantitative methods of signal generation: *Proportional Reporting Ratio* and *Information Component*.

The methodology we used allowed for the generation of a sufficient body of evidence for signal generation. Four signals were generated.

Regarding the data-mining, the use of *Information Component* as a method for generating disproportionality signals seems to increase scientific efficiency by reducing the number of events needed to signal detection.

The information reported by users seems valid as an indicator of non serious adverse vaccine reactions, allowing for the registry of events without the bias of the evaluation of the casual relation by the reporter.

The main adverse events reported were injection site reactions (62,7%) and fever (31,4%).

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	1
I.1.	OBTENÇÃO DE EVIDÊNCIA DE SEGURANÇA	1
I.1.1.	<i>Fundamento para a Farmacovigilância</i>	1
I.1.2.	<i>Metodologias disponíveis para Farmacovigilância</i>	3
I.1.3.	<i>Sistema de Notificação Espontânea</i>	4
I.1.4.	<i>Modelos de Pesquisa de eventos</i>	5
I.2.	GERAÇÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA	6
I.2.1.	<i>Métodos de Geração de Sinais</i>	6
I.2.2.	<i>Sinais de Desproporção</i>	7
I.2.2.1.	<i>Proportional Reporting Ratio (PRR)</i>	8
I.2.2.2.	<i>Information Component (IC)</i>	11
I.3.	VACINOVIGILÂNCIA – VIGILÂNCIA DE EVENTOS APÓS VACINAÇÃO	14
I.3.1.	<i>Fundamento para a Vacinovigilância</i>	14
I.3.2.	<i>Desafios na recolha de evidência de segurança</i>	16
I.3.2.1.	Vigilância Activa de Vacinados	17
I.3.2.1.1.	Estudos de Coortes	18
I.3.2.1.2.	Análise de Intervalo de Risco	18
I.3.2.1.3.	Self-Controlled Case Series	19
I.3.2.1.4.	Data-Linkage	19
I.3.2.2.	Dados reportados por utentes	20
I.3.3.	<i>Avaliação da associação causal</i>	21
I.3.3.1.	Análise de evidência	22
I.3.3.1.1.	Idade	22
I.3.3.1.2.	Número de vacinas	23
I.3.3.1.3.	Frequência de administrações	24
I.4.	RISCOS DAS VACINAS	24
I.4.1.	<i>Evento Adverso Após Vacinação</i>	24
I.4.1.1.	Classificação dos Eventos Adversos	24
I.4.1.1.1.	Reacção à administração	25
I.4.1.1.2.	Erro de operador	25
I.4.1.1.3.	Reacções Adversas Após Vacinação	26
I.4.1.1.4.	Evento Coincidente	27
I.4.1.2.	Outras causas	27
I.5.	EPIDEMIOLOGIA DE REACÇÕES ADVERSAS A VACINAS	28
I.5.1.	<i>Reacções adversas a vacinas</i>	29
I.5.1.1.	Vacina contra a doença invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)	29
I.5.1.2.	Vacina contra a hepatite B (VHB)	29
I.5.1.3.	Vacina contra a doença invasiva por <i>Neisseria meningitidis</i> C (MenC)	30
I.5.1.4.	Vacina contra a poliomielite (VIP)	30
I.5.1.5.	Vacina contra a tuberculose (BCG)	31

I.5.1.6.	Vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (DTP _a)	31
I.5.1.7.	Vacina contra o sarampo, a parotidite epidémica e a rubéola (VASPR)	32
I.5.1.8.	Vacina contra o tétano e a difteria (Td)	33
I.5.1.9.	Vacinas Múltiplas Conjugadas	33
II.	OBJECTIVOS	34
II.1.	AVALIAÇÃO DA EXEQUIBILIDADE	34
II.2.	CARACTERIZAÇÃO DOS EVENTOS	35
III.	METODOLOGIA	36
III.1.	DEFINIÇÃO DE CONCEITOS	36
III.2.	DESENHO DE ESTUDO	37
III.3.	AMOSTRA	37
III.3.1.1.	Critérios de inclusão	37
III.3.1.2.	Critérios de exclusão	38
III.3.1.3.	Cálculo da dimensão da amostra	38
III.4.	SELECÇÃO DOS CENTROS DE SAÚDE	39
III.5.	PERÍODO DE ESTUDO	40
III.6.	VACINAS EM ESTUDO	41
III.7.	DADOS RECOLHIDOS	41
III.8.	PROCESSAMENTO DOS DADOS	43
III.9.	INSTRUMENTO DE NOTAÇÃO	43
III.10.	MATERIAL DISTRIBUÍDO	44
III.11.	RECRUTAMENTO DOS UTENTES	44
III.12.	CONSENTIMENTO INFORMADO E CONFIDENCIALIDADE	44
III.13.	BASE DE DADOS	45
III.14.	QUALIDADE DOS REGISTOS	45
III.15.	ANÁLISE DE DADOS	46
IV.	RESULTADOS	47
IV.1.	RECRUTAMENTO	47
IV.2.	DADOS DA VACINAÇÃO	50
IV.2.1.	<i>Vacinas administradas</i>	50
IV.2.2.	<i>Administração múltipla de vacinas</i>	53
IV.2.3.	<i>Exposição prévia</i>	53
IV.2.4.	<i>Lotes</i>	54
IV.3.	INFORMAÇÃO NÃO DISPONIBILIZADA	54
IV.4.	DIÁRIOS DEVOLVIDOS	55
IV.4.1.	<i>Vacinas administradas</i>	56
IV.4.2.	<i>Antecedentes</i>	57
IV.4.3.	<i>Medicação concomitante</i>	58

IV.5.	EVENTOS RELATADOS	60
IV.5.1.	<i>Componentes</i>	61
IV.5.2.	<i>Sinais e Sintomas reportados</i>	62
IV.5.3.	<i>Proporção de sinais e sintomas nos vacinados</i>	65
IV.5.4.	<i>Frequência de sintomas por tempo</i>	66
IV.5.5.	<i>Duração dos sinais e sintomas</i>	67
IV.5.6.	<i>Gravidade dos sintomas</i>	68
IV.5.7.	<i>Tratamentos efectuados</i>	69
IV.5.8.	<i>Consultas efectuadas após a vacinação</i>	70
IV.6.	CÁLCULO DE <i>PROPORTIONAL REPORTING RATIO</i> E <i>INFORMATION COMPONENT</i>	70
IV.7.	COMPARAÇÃO COM DADOS DA VAERS	72
V.	DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	74
VI.	ÍNDICE DE TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS	80
VII.	BIBLIOGRAFIA	82
VIII.	ANEXOS	89

I. INTRODUÇÃO

I.1. OBTENÇÃO DE EVIDÊNCIA DE SEGURANÇA

A aprovação da comercialização de um novo medicamento fundamenta-se no pressuposto que a sua relação benefício-risco é considerada vantajosa para a população-alvo. A avaliação desta relação deve assim alcançar, de forma tão objectiva quanto possível, um grau suficiente de confiança que um determinado nível de qualidade, eficácia e segurança foram demonstrados.

No momento de aprovação de um medicamento, a informação disponível resulta da sua fase de investigação e desenvolvimento, em particular dos resultados dos Ensaio Clínicos.

Note-se, no entanto, que o desenho de estudo dos Ensaio Clínicos é principalmente orientado para a avaliação da eficácia (benefício) do medicamento: é estudado um número reduzido de *endpoints*, definidos por protocolo e normalmente fáceis de medir⁽¹⁾. Por outro lado, para a identificação de reacções adversas (risco) os Ensaio Clínicos apresentam diversas limitações⁽²⁻⁷⁾, nomeadamente: (1) a incidência da reacção adversa pode ser demasiado baixa na população exposta para ser detectada; (2) a duração da exposição pode ser demasiado reduzida para serem detectadas reacções adversas com período de latência prolongado; (3) a população exposta não é, frequentemente, representativa da população-alvo; (4) o tratamento é estandardizado e não reflecte o uso do medicamento no período após aprovação (o que não permite, por exemplo, estudar interacções medicamentosas); (5) algumas reacções adversas não são activamente pesquisadas; e (6) algumas reacções adversas mimetizam ou assemelham-se a um problema associado à história natural da doença.

I.1.1. FUNDAMENTO PARA A FARMACOVIGILÂNCIA

Esta capacidade limitada dos Ensaio Clínicos de detectarem certas reacções adversas é reconhecida, pese embora a enorme evolução que se tem verificado no delineamento e capacidade preditiva do impacto do medicamento nos indicadores

primários e secundários de risco, bem como de benefício. O impacto óbvio é a possibilidade de riscos emergentes, novas reacções adversas, poderem alterar a relação benefício-risco.

O desastre da Talidomida⁽⁸⁾ evidencia, de forma trágica, algumas limitações dos Ensaio Clínicos e foi na sequência desta tragédia que surgiu o conceito de Farmacovigilância para definir o conjunto de actividades relacionadas com a detecção, avaliação e prevenção de reacções adversas a medicamentos durante a sua comercialização⁽⁹⁾.

Os objectivos da Farmacovigilância são: (1) melhorar os cuidados de saúde e a segurança da utilização de medicamentos, (2) melhorar a saúde pública em relação à segurança do medicamento, (3) contribuir para a avaliação da relação benefício-risco e efectividade da terapêutica farmacológica, (4) estimular o uso seguro e racional do medicamento, e (5) promover a educação e formação clínica em farmacovigilância e a comunicação efectiva aos utentes⁽⁹⁾.

Do exposto se compreende que a detecção de riscos além de ser efectuada na fase de desenvolvimento deve também ser efectuada na fase de comercialização do medicamento. Pode-se então afirmar que a relação benefício-risco de um medicamento não é estática pelo que a avaliação desta relação é transversal ao ciclo de vida do medicamento e fundamental ao processo de decisão de acesso ao medicamento.

As actividades da Farmacovigilância são constituídas por processos faseados que envolvem a (1) identificação, (2) investigação, (3) confirmação e (4) comunicação de uma suspeita de uma nova reacção adversa⁽¹⁰⁾.

Os desafios na avaliação da segurança dos medicamentos começam na obtenção de evidência robusta para identificação de novos riscos⁽¹¹⁾. A consequência é a necessidade de serem desenvolvidas metodologias adequadas à obtenção de informação. Esta informação pode contribuir para a evidência em três componentes complementares: (1) Identificação do Risco – Geração de Sinais (pode incluir factores de risco e função do risco); (2) Quantificação do Risco; e (3) Confirmação do Risco⁽⁴⁾.

I.1.2. METODOLOGIAS DISPONÍVEIS PARA FARMACOVIGILÂNCIA

Compete às Autoridades Reguladoras coordenar as actividades de vigilância de segurança dos medicamentos e assegurar uma resposta a problemas de segurança, de forma integrada com outros agentes.

Qualquer acção de uma Autoridade Reguladora surge na sequência da avaliação da relação benefício-risco. No caso de uma suspeita de alteração desta relação, tal como um cluster de notificações de reacções a um medicamento, pode também efectuar uma acção como medida preventiva.

Na vasta maioria das vezes a informação que fundamenta esta avaliação surge diversas fontes. Este processo é de acumulação de um corpo de evidência que tem em consideração as capacidades e limitações de cada metodologia.

Tabela 1: Metodologias de Vigilância de Segurança de Medicamentos

Método	Vantagens	Desvantagens	Contribuição na vigilância
Relatos de Caso	Geração de sinais precoces	Necessária investigação adicional, definição de caso variável	Geração de Sinais
Estudos Caso-Controlo‡	Pode testar hipóteses	Dados de exposição errados ou enviesados, risco de factores de confundimento, definição de caso variável	Confirmação de hipóteses
Estudos Transversais, após exposição‡	Pode detectar reacções comuns e raras (se o denominador for suficiente)	Risco de factores de confundimento	Geração de Sinais
Análise de séries de casos	Pode detectar reacções comuns e raras (se o denominador for suficiente)	Requer estimativas fiáveis de intervalo de tempo entre a vacinação e a ocorrência de reacções adversas	Geração de Sinais
Estudos de bases de dados	Permite gerar sinais. Pode detectar reacções raras	Recolha de dados não originalmente programada para detecção de reacções adversas.	Geração de Sinais
Estudos de Coortes	Pode detectar reacções adversas raras (se o denominador for suficiente)	Não existe grupo controlo, tempo de seguimento curto, risco de factores de confundimento, definição de caso variável	Geração de Sinais Quantificação
Ensaio Clínicos Randomizados‡	Minimização de todos os vieses	Pode ter seguimento e amostra insuficiente e definição de caso variável	Confirmação de hipóteses

Estudos comparativos estão marcados com ‡

Adaptado de: Meyboom *et al*, 1999; Gross, 2001; Waller *et al*, 2003

Durante a comercialização dos medicamentos, podem ser aplicadas metodologias de vigilância de reacções adversas a medicamentos que são classificadas em activas ou passivas⁽¹²⁾.

Esta distinção não se reporta ao tipo de estudo mas ao objectivo e às particularidades de cada estudo. Se por exemplo, o estudo de relatos de casos se basear em notificações voluntárias o modelo é passivo, se for baseado numa avaliação sistemática de casos clínicos numa urgência hospitalar o modelo é activo. Para simplicidade do conceito a vigilância activa é muitas vezes denominada sistemática⁽¹³⁾.

Ocasionalmente, das actividades de Farmacovigilância, resulta uma nova informação acerca de uma possível relação causal entre uma reacção adversa e um medicamento, sendo que a relação era previamente desconhecida ou incompletamente documentada, ou seja, um sinal⁽¹⁴⁾. Esta nova informação pode ser (1) a descoberta de novos riscos, ou (2) uma melhor caracterização de um risco já conhecido, associado à administração do medicamento.

Na sequência, pode ser necessária uma reavaliação da relação benefício-risco, pois é adicionada nova informação à componente risco. A resultante pode motivar uma acção regulamentar. O impacto desta deve ser avaliado pois pode dar origem a um problema maior, como estudos recentes demonstram^(15, 16).

I.1.3. SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA

O sistema de vigilância mais disseminado é o de Notificação Espontânea. Neste sistema de vigilância passivo os profissionais de saúde, e nalguns países, os utentes, notificam de forma voluntária (ou compulsiva) as reacções adversas observadas sobre um dado medicamento⁽⁴⁾.

Como não é efectuada nenhuma selecção de doentes, tratamentos, ou condições, potencialmente todos os efeitos indesejáveis relacionados com todas as estratégias de tratamento são incluídos na vigilância.

A principal vantagem deste sistema é a geração de sinais de forma razoavelmente rápida e pouco dispendiosa⁽¹⁷⁾. Esta vantagem é ilustrada pelo facto dos dados da Notificação Espontânea serem os principais dados que suportam a grande maioria das revogações de autorizações de comercialização⁽¹⁸⁾.

Existem contudo, algumas limitações associadas à notificação espontânea, entre as quais a sub-notificação se destaca. Cerca de 94% das reacções adversas graves⁽¹⁹⁾ a 98% das reacções adversas não graves⁽²⁰⁾ não são notificadas. A esta limitação acrescem (1) a dificuldade de detectar reacções adversas de latência prolongada; (2) a notificação de falsos positivos; e (3) a incapacidade de proporcionar uma medida quantitativa da frequência de ocorrência⁽¹⁷⁾.

I.1.4. MODELOS DE PESQUISA DE EVENTOS

A Notificação Espontânea é o suporte das actividades de Farmacovigilância. E a fase crucial no processo de notificar é o resultado da avaliação feita pelos profissionais de saúde acerca da possibilidade daquele medicamento ter causado a alteração no estado de saúde. É sabido que esta avaliação pode prejudicar notificação de reacções adversas não esperadas⁽²¹⁻²³⁾. Daqui decorre que algumas reacções inesperadas e reacções que ocorrem naturalmente na população com uma frequência significativa podem não ser notificadas. A este respeito note-se o caso da não notificação de quedas associadas ao consumo de medicamentos⁽²⁴⁾.

Para obviar estas dificuldades, desenvolveram-se modelos de vigilância baseados na pesquisa e identificação de quaisquer acontecimentos indesejáveis no decorrer ou após a administração do medicamento – modelos de pesquisa de eventos. O *Prescription Event Monitoring* (PEM)⁽²⁵⁾ é o modelo original e provavelmente o mais conhecido.

É um modelo de vigilância activa que consiste na criação de uma coorte de expostos a um medicamento específico procurando recolher, junto dos médicos prescritores, todos os eventos que ocorram, durante a administração.

O PEM não solicita ao profissional o registo de suspeitas de reacções adversas mas a descrição de acontecimentos durante ou após a administração que constituam uma alteração na saúde do utente (indesejável ou benéfica)⁽²⁶⁾. Entende-se por eventos quaisquer novos diagnósticos, razão para referência a nova consulta, motivo de internamento, deterioração (ou melhoria) de uma condição concomitante, qualquer suspeita de reacção adversa, alteração em valores laboratoriais, queixas e outras notas importantes⁽²⁾.

Uma das principais vantagens desta metodologia relaciona-se com o tipo de dados recolhidos. Como são solicitadas todas as alterações ao estado de saúde, é possível detectar reacções adversas, para as quais os notificadores não têm suspeitas de relação causal⁽²⁶⁾. Este modelo tem revelado ser complementar à notificação espontânea na detecção de reacções adversas a medicamentos⁽²⁷⁾.

I.2. GERAÇÃO DE SINAIS DE SEGURANÇA

Seja qual for o método de vigilância aplicado, a primeira evidência que se pretende obter é um sinal de segurança. As fases de identificação de um sinal são colectivamente definidas como “Geração de Sinal”⁽²⁸⁾. A geração de sinal é um processo difuso entre o que se pode designar como a “destilação da evidência” e a “gestão do caso”⁽¹¹⁾.

Uma forma simples de entender o processo é considerar as fases de geração de sinal propostas pelo Uppsala Monitoring Centre⁽²⁹⁾ (figura 1). Note-se que, de acordo com o processo proposto, a geração de sinal é efectuada por eliminação de hipóteses resultantes da análise da base de dados de reacções adversas.

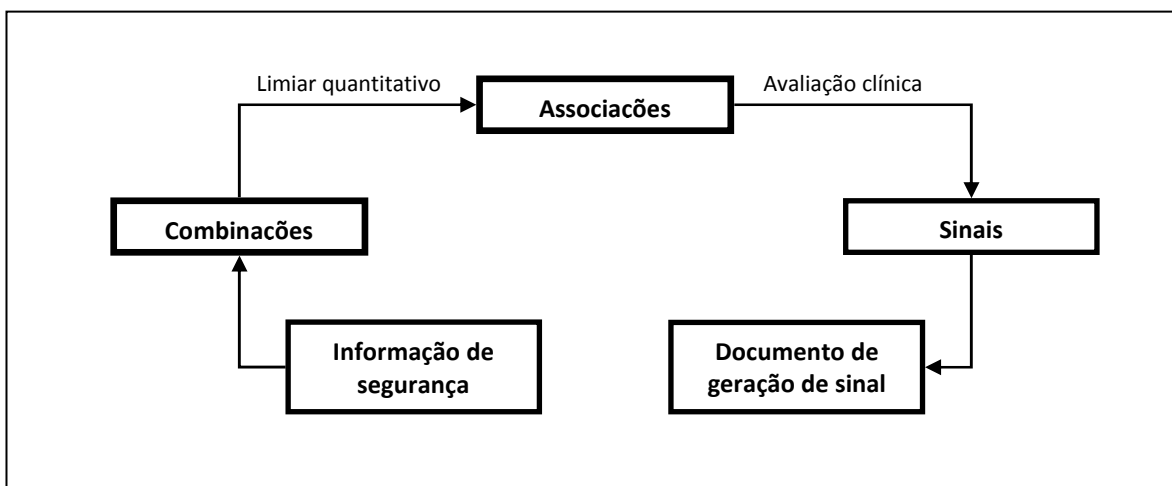


Figura 1: Processo de geração de sinal

I.2.1. MÉTODOS DE GERAÇÃO DE SINAIS

Para facilidade de compreensão os métodos de geração de sinais são classificados em qualitativos e quantitativos⁽²⁸⁾. Estes métodos não são inteiramente distintos, na

realidade estes dois métodos contribuem de forma sinérgica para a geração de um sinal. A classificação pretende ilustrar o contributo da qualidade da informação dos casos na disponibilização de evidência robusta e sobretudo realçar a crescente contribuição das metodologias estatísticas de pesquisa da base de dados.

Com efeito, a necessidade de obter um corpo de evidência suficientemente robusto para gerar um sinal sugere de forma intuitiva a necessidade de ocorrências repetidas e semelhantes. Contudo em casos excepcionais a geração de sinais pode ser baseada num estudo de caso^(28, 30). Por exemplo quando o curso de uma doença é reversível com a administração de um antídoto específico e a ocorrência é repetida⁽³¹⁾. De qualquer forma existe um consenso que habitualmente é necessário no mínimo três notificações para poder gerar um sinal⁽³²⁾.

Por outro lado, os métodos de geração de sinais quantitativos têm vindo a ser cada vez mais utilizados. Inclusive, o processo de *data-mining* (análise de grandes volumes de dados e identificação de informação relevante) em bases de dados passou a fazer parte da metodologia das autoridades reguladoras^(33, 34) e empresas farmacêuticas.

Estes métodos recorrem à base de dados de reacções adversas. De certa forma, o paradigma da geração de sinais alterou-se do princípio da mente preparada para um processo de duas fases: a (1) análise estatística de bases de dados seguida da (2) avaliação por peritos⁽³⁵⁾.

I.2.2. SINAIS DE DESPROPORÇÃO

Os sinais de desproporção permitem gerar sinais utilizando a base de dados sem um grupo controlo externo. Isto significa que, utilizando apenas a base de dados de notificações, é possível diminuir a influência dos viés de recolha e registo da informação uma vez que há uma distribuição aleatória dos viés por toda a base de dados⁽²⁾.

De uma forma simplificada, num modelo de vigilância de reacções adversas, os dados registados correspondem a uma ocorrência de uma combinação entre um medicamento i e uma reacção adversa j . A repetição de ocorrências semelhantes origina uma contagem de N_{ij} ocorrências. Quando a contagem observada (O_{ij}) de uma dada combinação é superior à contagem esperada (E_{ij}) para a combinação ($O_{ij} > E_{ij}$),

podem ser extraídas associações estatísticas que correspondem a um sinal de desproporção. Ou seja, os eventos que foram notificados mais frequentemente a um medicamento em relação ao resto da base de dados são considerados um sinal que conduz a uma investigação por peritos⁽³⁶⁾.

Existem diversas medidas de associação estatística para geração de sinais que se podem dividir entre as medidas de cálculo bayesiano e as tabelas de contigência.

As mais utilizadas são: o *Proportional Reporting Ratio* (PRR) utilizado pela EMEA,⁽³³⁾ o *Information Component* (IC), utilizado pelo Uppsala Monitoring Centre⁽³⁷⁾, e a *Empirical Bayesian Geometric Mean* (EBGM) e suas variações, utilizado pelo sistema VAERS⁽³⁸⁾.

1.2.2.1. *Proportional Reporting Ratio* (PRR)

O *Proportional Reporting Ratio* é um método de tabela de contigência. É gerado um sinal sempre que um número de reacções adversas específicas excede o número de ocorrências esperado. Quando a frequência de ocorrência de uma reacção adversa (RA_j) nos utentes expostos ao medicamento (M_i) é superior à frequência de ocorrência dessa reacção nos restantes medicamentos ($-M_i$), existe uma associação estatística. Isto é $Freq(RA_j M_i) / Freq(RA_j -M_i) > \text{limiar definido}$ ⁽³⁹⁾.

Através da tabela de contigência é possível ilustrar os cálculos efectuados. Considere-se, assim, a tabela:

Tabela 2: Tabela de contigência

	AE específica	Restantes AE	Total
Medicamento Especifico	a	b	a+b
Restantes Medicamentos	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

O cálculo do PRR é efectuado utilizando a seguinte fórmula⁽⁴⁰⁾.

$$PRR = \frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{c}{(c+d)}} \quad (1)$$

Através dos valores na tabela pode ser ainda calculado o Limite Inferior do Intervalo de Confiança 95% para o PRR através da seguinte fórmula:

$$LI_{95}(PRR) = \exp\left(\ln(PRR) - 1,96 \cdot \sqrt{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{(a+b)} + \frac{1}{c} + \frac{1}{(c+d)}\right)}\right) \quad (2)$$

Por sua vez o χ^2 pode ser estimado através da fórmula:

$$\chi^2 = \frac{(|ad - bc|) \cdot (a + b + c + d)}{[(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]} \quad (3)$$

Face à característica quantitativa do método, é necessário aplicar um conjunto de critérios para definir quando o resultado de um cálculo de PRR pode ser considerado um sinal. Se admitíssemos um sinal quando $PRR > 1$ seriam gerados inúmeros sinais espúrios⁽³³⁾.

Embora não exista nenhum *gold standard*, a Agência Europeia de Avaliação do Medicamento publicou recentemente um documento⁽³³⁾ onde considerava um sinal de desproporção quando são cumpridos os seguintes critérios: $PRR \geq 2$, $\chi^2_{\text{Pearson}} \geq 4$ e α (número de contagens em cada célula) ≥ 3 .

Um outro critério sugerido é o limite inferior do intervalo de confiança de 95% resultante do cálculo de PRR ser maior que um⁽⁴¹⁾: $LI_{95}(PRR) > 1$.

Recentemente, num artigo de Roux e Thiessard⁽⁴²⁾ é efectuada uma análise comparativa entre as diferentes análises de desproporção aplicadas ao *data-mining*. Os autores sugerem a aplicação conjunta dos critérios descritos acima para melhoria da sensibilidade e especificidade do método.

Note-se, no entanto, que o PRR apenas permite calcular a magnitude do evento a ser analisado mas não calcula o seu significado estatístico^(2, 40). Para este efeito pode-se estimar o valor de p resultante do cálculo de χ^2 e assim determinar a contribuição do acaso na magnitude do PRR^(2, 42). Com efeito existem autores que sugerem a utilização exclusiva do valor de p calculado através do χ^2 com a correcção de Yates como método

estatístico para data-mining: χ^2_{Yates} ; $p \leq 0,05$. Este cálculo é utilizado para ressaltar contagens esperadas abaixo de 10.

Para calcular o χ^2_{Yates} , é aplicada a seguinte fórmula⁽⁴¹⁾:

$$\chi^2_{Yates} = \frac{(a + b + c + d) \cdot \left[|ad - bc| - \frac{(a + b + c + d)}{2} \right]^2}{[(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]} \quad (4)$$

Em suma, podem ser aplicados os seguintes critérios no cálculo de sinais de desproporção através de PRR para reduzir o número de sinais espúrios e consequentemente aumentar a eficácia do método.

Tabela 3: Medidas estatísticas de desproporção e critérios para geração de sinais

Medida	Critério de cálculo	Vantagens	Desvantagens	Sensibilidade	Especificidade
PRR	$PRR \geq 2, \chi^2_{Pearson}$	Interpretação simples	Erro padrão pode não ser calculado	0,45	0,99
	≥ 4 e $a \geq 3$				
LI₉₅ (PRR)	$LI_{95} (PRR) > 1$			0,59	0,98
χ^2_{Yates}	$P \leq 0,05$	Aplicável sempre	Difícil de interpretar	0,54	0,94

Adaptado de Van Puijenbroek, et al, 2002 e Roux et al, 2005

A utilidade do cálculo do PRR está relacionada com a sua capacidade de geração de hipóteses e, devido ao seu carácter quantitativo, a hierarquização dessas hipóteses⁽³³⁾. Estes resultados dos cálculos de PRR podem assim ser apresentados em tabelas estáticas em ordem decrescente do seu PRR ou por combinação medicamento-evento. A apresentação dos dados pode ainda ser dinâmica. O relatório de PRR dinâmico permite a visualização da evolução dos cálculos PRR ao longo de uma linha temporal, permitindo reconhecer tendências⁽³³⁾.

Apesar dos significativos avanços na utilização de sinais de desproporção é importante ter presente os seguintes aspectos ao analisar o resultado de um cálculo de PRR:

- O PRR mede uma desproporção estatística de combinações entre um dado medicamento e dado evento adverso e que é baseada num aumento relativo

da proporção de ocorrências dessa combinação. Isto não implica uma relação causal. De facto o número de combinações pode reflectir um ou mais viés inerentes a dados de farmacovigilância⁽³³⁾.

- A geração de um sinal estatístico, que será subsequentemente analisado por peritos, baseia-se na aplicação de limiares aos cálculos de PRR. Contudo não existem *gold standard* em relação aos limiares⁽³³⁾.
- Os limiares usados habitualmente resultam de um compromisso entre duas opções: gerar demasiados falsos positivos se o limiar for demasiado baixo ou não identificar sinais potenciais se o limiar for demasiado alto⁽³³⁾.
- A ausência de um sinal de desproporção não exclui a existência de uma relação causal⁽³³⁾ mas pode ser reflexo por exemplo, de uma notificação reduzida por descrição prévia da reacção adversa.
- Os sinais de desproporção gerados podem ser referentes a reacções conhecidas e descritas⁽³³⁾.
- O cálculo de PRR não pode ser aplicado directamente na detecção de interacções medicamentosas pelo que necessita de ser refinado⁽³³⁾.

Do exposto acima se entende que todos os sinais resultantes de métodos estatísticos, quantitativos, devem ser validados. Com efeito, existe um risco de sobrevalorização dos resultados e da tendência para a automatização. Dadas as limitações destes cálculos^(2, 33) é consenso que todos estes sinais devem ser validados.

1.2.2.2. Information Component (IC)

A análise IC (*Information Component*) é um método que utiliza os princípios da estatística Bayesiana para quantificar dependências aparentes de um subconjunto de dados em relação à generalidade dos dados⁽⁴³⁾.

A medida logaritmica de desproporcionalidade (IC) é definida como^(42, 43):

$$IC = \log_2 \frac{p(x, y)}{p(x) \cdot p(y)} \quad (5)$$

Em que:

$p(x)$ = Probabilidade de um medicamento x estar descrito num caso

$p(y)$ = Probabilidade de uma reacção adversa específica y estar descrita num caso

$p(x,y)$ = Probabilidade de uma combinação específica medicamento-reacção adversa estar descrita num caso

A fórmula acima está relacionada com a Lei de Bayes para probabilidades condicionais. A lógica Bayesiana subjacente à fórmula IC não é um exemplo da estatística Bayesiana no sentido formal, pois não é introduzida subjectividade⁽⁴³⁾.

Como se depreende, a IC é baseada no número de casos com o medicamento x, o número de casos com a reacção adversa y, o número de casos de combinações entre o medicamento x e a reacção adversa y e o número total de casos (C).

A IC pode ser entendida como o cálculo do logaritmo da razão entre a taxa de notificação observada de uma combinação medicamento – reacção adversa específica e a taxa esperada, com a hipótese nula de não existir nenhuma associação entre o medicamento e a reacção adversa⁽⁴³⁾.

$$E(IC) = \log_2 \frac{E\{p(x, y)\}}{E\{p(x)\}E\{p(y)\}} \quad (6)$$

Note-se que a IC é uma distribuição probabilística ao invés de ser uma estimativa pontual, no entanto a distribuição completa não é obtida, em vez disso é calculada a IC Esperada, $E(IC)$, e a variância de IC, $V(IC)$, assumindo que a IC tem uma distribuição normal⁽⁴³⁾.

O cálculo da $E(IC)$ pode ser obtido utilizando os dados de tabelas de contigência, em que⁽⁴³⁾:

Tabela 4: Aplicação da tabela de contigência no cálculo da IC

	AE y	Restantes AE	Total
Medicamento x	C_{xy}	...	C_x
Restantes Medicamentos	
Total	C_y	...	C

Assim, o cálculo da IC Esperada é:

$$E(IC) = \log_2 \frac{(C_{xy} + \gamma_{11})(C + \alpha)(C + \beta)}{(C + \gamma)(C_x + \alpha_1)(C_y + \beta_1)} \quad (7)$$

Em que γ_{11} , β , β_1 , α , α_1 são parâmetros definidos na literatura^(42, 43) ($\gamma_{11} = 1$, $\beta = 2$, $\beta_1 = 1$, $\alpha = 2$, $\alpha_1 = 1$) e γ é obtida da equação 9^(42, 43):

$$\gamma = \gamma_{11} \frac{(C + \alpha)(C + \beta)}{(C_x + \alpha_1)(C_y + \beta_1)} \quad (8)$$

Por outro lado a variância da IC é calculada através da fórmula⁽⁴³⁾:

$$V(IC) = \frac{1}{(\ln 2)^2} \left\{ \left(\frac{C - C_{xy} + \gamma - \gamma_{11}}{(C + \gamma_{11})(1 + C + \gamma)} \right) + \left(\frac{C - C_x + \alpha - \alpha_1}{(C_x + \alpha_1)(1 + C + \alpha)} \right) + \left(\frac{C - C_y + \beta + \beta_1}{(C_y + \beta_1)(1 + C + \beta)} \right) \right\} \quad (9)$$

Donde se obtém o desvio padrão através da fórmula⁽⁴³⁾:

$$SD(IC) = \sqrt{V(IC)} \quad (10)$$

O cálculo da IC pode ser efectuado através de um cálculo frequentista usando a fórmula simplificada⁽⁴⁴⁾, note-se no entanto que esta fórmula tende a sobrestimar o valor de IC:

$$IC \approx \log_2 \frac{a(a + b + c + d)}{(a + c)(a + b)} \quad (11)$$

Como a IC é logaritmica uma IC de zero representa combinações que são reportadas exactamente tão frequentemente como esperado se a notificação das duas variáveis em consideração for independente. Valores positivos de IC representam combinações reportadas mais frequentemente do que o esperado⁽⁴³⁾.

Tal como para o PRR, são definidos critérios para geração de sinal, neste caso existe apenas um critério: $IC - 2SD > 0$ ⁽⁴¹⁾, daqui se compreende que ao contrário do PRR em

que o número de contagens é necessariamente maior ou igual a três, nesta medida tal não é necessário, podendo assim ser calculada para um mínimo de um caso reportado. Analogamente a outras medidas de desproporção, uma desproporção significativa da IC não é equivalente a um evento clinicamente relevante uma vez que o viés de notificação por publicidade ou outros motivos irá ter impacto na medida⁽⁴³⁾.

I.3. VACINOVIGILÂNCIA – VIGILÂNCIA DE EVENTOS APÓS VACINAÇÃO

I.3.1. FUNDAMENTO PARA A VACINOVIGILÂNCIA

As vacinas são medicamentos com requisitos especiais em termos de segurança, que resultam de um conjunto de factores relacionados entre si. O principal aspecto está relacionado com a crescente mediatização de problemas e suspeitas de problemas relacionados com a vacinação. Existe uma tendência, amplamente divulgada, de considerar a imunização como um risco maior do que o risco de contrair as doenças prevenidas pela imunização⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾. Esta tendência está associada, paradoxalmente, ao sucesso das vacinas, como ilustra o caso da substituição da OPV pela IPV⁽⁵¹⁾.

A consequência pode ser a ocorrência de surtos por perda de imunidade de grupo e risco individual acrescido e as consequências de surtos no passado demonstram que os resultados são trágicos, com a ocorrência de fatalidades⁽⁵²⁾.

Acresce que plano de vacinação tem vindo a aumentar o número de vacinas, intensificando o receio de uma saturação do sistema imunológico^(53, 54).

O outro aspecto relevante é que as vacinas diferem de outros medicamentos porque são administradas numa população saudável, frequentemente crianças, de forma quase universal. Daqui decorrem duas considerações importantes: o limite da tolerância de reacções adversas em crianças saudáveis é menor⁽⁵⁵⁾ e a administração quase universal e compulsiva das vacinas obriga ao estudo de reacções adversas raras. Note-se a este respeito que um risco de uma reacção muito rara (<0,01%) a vacinas pode traduzir-se num risco populacional mais significativo que uma reacção pouco frequente (>0,1% e <1%) a um medicamento para tratamento de uma patologia específica, simplesmente devido à dimensão da exposição.

Em último lugar é importante notar que as reacções adversas na maioria dos medicamentos são solucionadas com substituição do medicamento suspeito por um medicamento alternativo, enquanto com as vacinas a questão prende-se com a atitude a tomar nas séries de vacinação ou com a administração de reforços ⁽⁵⁵⁾, sendo isto tanto mais importante se o problema de segurança ocorrer durante uma campanha de vacinação em massa.

A vacinação deve ser entendida como uma actividade colectiva uma vez que o acto de vacinação de cada pessoa individualmente pode levar à protecção de um grupo de pessoas, protecção que pode estender-se a países e continentes e ter um impacto global⁽⁵⁶⁾. Na sequência também a vacinovigilância deve ser considerada uma necessidade global com o desenvolvimento de estruturas de vigilância harmonizadas e adequadas aos desafios^(57, 58).

Em resposta a comunidade internacional, através de instituições de vigilância e das autoridades regulamentares, tem vindo a dedicar esforços crescentes na vigilância das vacinas⁽⁵⁹⁾: em 1999 a Organização Mundial de Saúde fez da segurança da imunização um projecto prioritário e lançou o *Immunization Safety Priority Project (ISPP)*⁽⁵⁵⁾ motivando um aumento do número de países com sistemas de vigilância de reacções adversas após vacinação^(60, 61).

Recentemente tem sido efectuado um esforço para criação de estruturas harmonizadas de vigilância de vacinas: (1) o Council for International Organizations of Medical Sciences publicou uma definição de Farmacovigilância de Vacinas⁽⁶²⁾; (2) a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMA) reconheceu a necessidade de vigilância⁽⁶³⁾ e propôs orientações para a vigilância das vacinas⁽⁶⁴⁾. Cada uma destas publicações salientava a necessidade de considerar os diferentes desafios (tabela 5), que se podem agrupar em três grandes desafios: a recolha da evidência a avaliação da associação causal e a avaliação benefício-risco.

Tabela 5: Desafios na Vacinovigilância

As vacinas são produtos biológicos complexos. Cada componente pode ter implicações de segurança específicas.
As novas vacinas são baseadas em novas tecnologias de produção e administração.
As vacinas vivas atenuadas podem reverter e causar as doenças que previnem.
O efeito de suspensão e re-exposição de vacinas difere dos restantes medicamentos.
Frequentemente as vacinas são administradas concomitantemente com outras vacinas o que dificulta a avaliação da associação causal
Reacções adversas não graves podem ser um sinal de problemas potencialmente mais graves ou ter impacte na aceitação das vacinas
É difícil obter estimativas fiáveis de risco.
vacinas podem induzir imunidade de grupo, o que deve ser considerado na avaliação benefício-risco

I.3.2. DESAFIOS NA RECOLHA DE EVIDÊNCIA DE SEGURANÇA

Existe um conjunto de desafios característicos à vigilância de vacinas que importa considerar na selecção da metodologia de vigilância: (1) a maior parte das vacinas são para administração universal à população pelo que frequentemente não é possível efectuar estudos com grupo controlo⁽⁶⁵⁾; (2) reacções adversas não graves podem ser um sinal de problemas potencialmente mais graves ou ter impacte na aceitação das vacinas pelo que são necessárias metodologias de detecção e quantificação do risco^(59, 62, 63); (3) a tecnologia de preparação e administração de vacinas é cada vez mais complexa⁽⁶⁶⁾ pelo que é necessário ajustar as metodologias de vigilância⁽⁶²⁾.

A estrutura básica de vigilância das reacções adversas a medicamentos é a notificação espontânea, contudo o reconhecimento destes requisitos e desafios específicos da vigilância das vacinas levou ao desenvolvimento de estruturas exclusivamente dedicadas à vigilância de reacções adversas após vacinação, como o sistema *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS)⁽⁶⁷⁾. Note-se que nem todos os países têm estruturas específicas de vigilância de reacções adversas a vacinas⁽⁵⁷⁾. Nestes casos elas estão englobadas em estruturas de vigilância de medicamentos, como se verifica em Portugal⁽⁶⁸⁾.

Para colmatar algumas das limitações desta metodologia, são aplicadas diversas metodologias, dependendo do tipo de risco a identificar ou a quantificar: (1) estudos de caso-controlo; (2) estudos de coorte; (3) estudos de *Data-Linkage*; (4) estudos ecológicos; (5) estudos *case-coverage*; (6) estudos *case-crossover*; (7) estudos *self-controlled case series* (SCCS); e (8) estudos de intervalo de risco.

Dos modelos referidos quatro (coorte, data-linkage, SCCS e intervalo de risco) podem ser aplicados em metodologias de vigilância activa, contribuindo para uma geração de sinais mais célere, enquanto os restantes são mais adequados à confirmação de hipóteses. Considere-se, a este respeito as características destes estudos:

Estudo de Caso-controllo – Devido às características inerentes à metodologia caso-controllo torna-se evidente que este tipo de estudo é quase exclusivamente aplicado à confirmação de hipóteses e não à geração de sinais⁽⁶⁹⁾. Os estudos caso-controllo são mais adequados a estudos de eventos raros ou com longo intervalo de tempo até manifestação. Como por exemplo para o estudo de risco de ocorrência de intussuscepção associado a vacinas⁽⁷⁰⁾. Dada a natureza dos estudos de segurança de vacinas, estudos de caso-controllo clássicos podem não fornecer a o nível de evidência científica desejada⁽⁷¹⁾.

Estudos Ecológicos – Na análise ecológica são comparadas frequências de reacções adversas em subpopulações com cobertura de vacinação diferente. Este tipo de estudos está sujeito à falácia ecológica mas têm provado ser muito úteis, sobretudo na comparação da frequência de reacções adversas numa população antes e depois da alteração de planos de imunização⁽⁷²⁾.

Estudos Case-coverage – São métodos que utilizam informação de exposição em casos e comparam com dados de cobertura de vacinação na população. Note-se que a recolha de dados é focada nos casos pelo que não são necessários dados individuais de não casos⁽⁷²⁾.

Estudos Case-crossover – Este método é semelhante a um estudo caso-controllo em que os controlos são seleccionados a partir da razão pessoa-tempo do caso antes da ocorrência do evento. Assim é definido um período de risco antes da ocorrência do evento em cada caso e os casos são agrupados em expostos e não expostos caso tenham sido vacinados ou não nesse período⁽⁷²⁾.

I.3.2.1. Vigilância Activa de Vacinados

Frequentemente na Vigilância Activa de reacções adversas a vacinas os estudos efectuados incluem apenas dados de casos⁽⁶⁵⁾. Daqui se depreende que podem apresentar limitações significativas associadas a variáveis de confundimento, contudo,

são úteis por três aspectos: (1) produzem resultados mais rápidos que os restantes métodos (2) podem ser implementados a partir de dados facilmente disponíveis em bases de dados; (3) podem ser aplicados para avaliação de eventos recorrentes^(72, 73).

1.3.2.1.1. *Estudos de Coortes*

Os estudos de coortes envolvem o seguimento de uma amostra da população ao longo do tempo, prospectivamente ou retrospectivamente. Quando a cobertura de vacinação é elevada a população vacinada e não vacinada pode diferir em aspectos importantes e portanto uma comparação directa pode estar enviesada⁽⁷³⁾. Daqui surgem duas opções: ou o método é utilizado especificamente para detecção de reacções ou é utilizado para confirmação de hipóteses através do cálculo de medidas de risco.

No caso de estudos de coortes para identificação de risco, pode ser estudada a associação temporal entre a administração da vacina e a ocorrência de uma reacção adversa⁽⁷²⁾. Note-se que neste tipo de análise existe um problema metodológico fundamental que é a ausência de controlo para a idade⁽⁷²⁾.

Por outro lado, podem ser comparadas as frequências de ocorrência de reacção adversa em períodos diferentes em relação à vacinação, para o mesmo caso, de forma a reforçar as hipóteses suscitadas⁽⁷³⁾.

Os estudos de coorte para identificação de reacções adversas podem ser designados por Monitorização Intensiva. Esta pode ser Monitorização Intensiva Hospitalar, em que uma equipa de profissionais de saúde num hospital, aplica um conjunto de técnicas para identificação de suspeitas de reacções adversas associadas à vacinação, como é o caso do IMPACT – *Immunization Monitoring Program, Active*⁽⁷⁴⁾

Pode também ser uma Monitorização Intensiva a partir de Unidades Sentinela, como é o caso do *Intensive Vaccines Monitoring Programme*⁽⁷⁵⁾.

1.3.2.1.2. *Análise de Intervalo de Risco*

É um método semelhante ao modelo Case-crossover dado que são utilizados auto-controlos. Contudo o método segue uma lógica de coorte e não de caso-controlo⁽⁷²⁾.

Nos estudos de intervalo de risco as taxas de incidência nos períodos de risco e não risco são comparadas mas apenas os indivíduos vacinados são incluídos no estudo⁽⁷⁶⁾. Um período de tempo imediatamente após a vacinação é considerado como o intervalo de risco e eventos que ocorram nesse período de tempo são considerados casos expostos. Os períodos de tempo fora do intervalo de risco (antes e depois da vacinação) são considerados períodos de não risco (ou controlo) em que ocorrências de uma doença são consideradas casos não expostos. Este modelo tem a vantagem de controlar implicitamente variáveis de confundimento que não variam ao longo do período de observação, tais como região, sexo, gravidade de doença base, condição sócio-económica, etc⁽⁷⁷⁾. Como os intervalos de controlo são incluídos na análise, o modelo é ideal para avaliação de riscos agudos, auto-limitados⁽⁷⁶⁾.

1.3.2.1.3. *Self-Controlled Case Series*

A *Self-Controlled Case Series* é semelhante ao método de análise de intervalo de risco mas são utilizados apenas casos para a análise⁽⁷²⁾. Cálculos teóricos demonstraram que o poder estatístico do método é aproximado à de um estudo de coorte quando a taxa de cobertura é elevada e os períodos de risco após vacinação são curtos⁽⁷⁸⁾.

1.3.2.1.4. *Data-Linkage*

O *Data-linkage* é um método baseado na interligação de dados de motivos de internamento hospitalar com dados de vacinação. Os dados de vacinação podem ser obtidos por consulta de bases de dados ou, inclusive, através do estabelecimento de coortes. Este tipo de estudos origina estimativas de risco muito superiores⁽⁷⁹⁾, e provavelmente mais realistas, às geradas pela notificação espontânea.

Através de *Data-linkage* é possível obter casos para efectuar estudos *Self-Controlled Case Series*. Um exemplo é o estudo de vigilância activa do *Center for Disease Control*, o *Vaccine Safety Datalink Project (VSD)*⁽⁶⁵⁾.

A obtenção de evidência para vigilância da segurança de medicamentos exige um compromisso entre a qualidade da informação e a quantidade da informação disponibilizada. Este compromisso é ilustrado pelo constante debate acerca da notificação por não profissionais de saúde⁽⁸⁰⁾.

Utentes e profissionais de saúde concordam acerca da importância da ocorrência de reacções adversas a medicamentos mas divergem na percepção de quais são importantes.

Os utentes podem dar grande relevância a reacções não graves⁽⁸¹⁾. Com efeito, os utentes podem não tolerar o risco de reacções adversas não graves em comparação com o benefício de saúde. Note-se que a tolerância ao risco pode diferenciar de acordo com a doença a tratar⁽⁸²⁾ e, intuitivamente se percebe que é menor no caso de medicamentos profiláticos.

Os profissionais de saúde tendem a focalizar as reacções adversas graves e não esperadas. Um estudo recente inclusive refere que na maioria dos relatos de ocorrências adversas os médicos não consideraram a queixa do utente⁽⁸³⁾. Por outro lado, estudos recentes demonstram que entre um terço e metade dos utentes não refere nenhuma reacção adversa ocorrida ao seu médico, nem qualquer modificação ao seu tratamento^(84, 85).

Acresce que estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de que os utentes adultos identificam prontamente reacções adversas que são subsequentemente confirmadas por investigadores⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Importa por fim notar que em termos de informação para *data-mining* a informação auto-reportada, quando adicionada aos dados de notificação de profissionais de saúde, parece melhorar a capacidade de detecção precoce de novos sinais⁽⁸⁹⁾.

Do exposto se percebe a utilidade da recolha da informação por parte de utentes, e nesse sentido não é de admirar o crescente recurso à notificação de utentes⁽⁹⁰⁻⁹⁴⁾ e prestadores de cuidados de saúde⁽⁹⁵⁾.

A recolha de informação acerca de reacções adversas a vacinas é o primeiro passo para a geração de um sinal. Para a descoberta de novas reacções adversas é necessário estabelecer uma relação causal entre a exposição e a ocorrência da reacção.

É necessário cuidado na distinção entre associação causal e imputação de causalidade. A primeira refere-se à associação entre a exposição a um factor e a ocorrência de um evento⁽⁹⁶⁾. A imputação de causalidade é um exercício de melhoria da evidência através da atribuição de um grau de confiança quanto à ocorrência de uma associação^(36, 97). É um indicador da (in)certeza dos dados contidos na notificação⁽⁹⁸⁾.

Os critérios para suspeita de uma relação entre um medicamento e uma reacção adversa são baseados nos critérios de causalidade de Bradford-Hill.

Tabela 6: Critérios de Imputação de Causalidade

Associação temporal	Relação temporal plausível entre a exposição e a ocorrência da reacção adversa
Dechallenge	Relação entre a suspensão do medicamento e a melhoria da reacção adversa
Rechallenge	Relação entre a exposição subsequente e a ocorrência da mesma reacção adversa
Dose-resposta	Relação entre a dose e a gravidade do evento
Mecanismo	Base farmacológica ou toxicológica para a reacção adversa
Efeito de classe	Descrição prévia de um efeito de classe ou relação estrutura-actividade†
Ausência de alternativas	Ausência de outra explicação para o evento

Em relação aos critérios sugeridos, note-se uma particularidade da imputação de causalidade a reacções a vacinas: os dados de *dechallenge*, *rechallenge*, dose-resposta e efeito de classe podem não ser considerados por não estarem prontamente disponíveis nas metodologias de vigilância habituais⁽⁹⁹⁾, ou não serem passíveis de serem observados.

Devido ao conjunto de limitações e recursos necessários para efectuar imputação de causalidade, existe um debate acerca da utilidade e interesse de efectuar imputação de causalidade a cada caso. A *Food and Drug Administration* por exemplo, não efectua imputação de causalidade a notificações espontâneas⁽²⁾.

Uma reacção adversa pode ser atribuída a uma vacina, com maior confiança se: (1) o evento corresponde a uma síndrome clínica específica cuja associação com a vacina tem forte plausibilidade biológica (tal como anafilaxia); (2) um resultado laboratorial confirma a associação, tal como o isolamento de *Mycobacterium bovis* num doente com osteomielite⁽¹⁰⁰⁾, (3) o evento repete-se após administração subsequente da vacina; (4) um Ensaio Clínico bem desenhado revela um aumento de risco no grupo vacinado⁽¹⁰¹⁾.

Note-se no entanto, que em alguns casos as vacinações que ocorrem pouco tempo antes da manifestação clínica dos sintomas podem actuar como precipitadores da expressão clínica da doença em doentes que já tem um processo patológico iniciado⁽¹⁰²⁾, o que complica a análise.

No delineamento de uma metodologia de vigilância é importante ter em consideração os critérios de adaptados de associação causal, não para a imputação de causalidade a cada caso, mas para análise da evidência e adequação da metodologia aos desafios específicos.

Considere-se os seguintes factores: idade, número de vacinas administradas e frequência de administrações.

I.3.3.1.1. Idade

As primeiras exposições a vacinas iniciam-se durante a infância em crianças com menos de um ano de idade⁽¹⁰³⁾. Os dados de mortalidade indicam uma taxa de mortalidade entre no grupo etário 0 a 4 anos superior à taxa dos grupos etários seguintes até ao dos 20 aos 24 anos⁽¹⁰⁴⁾.

Daqui decorre que existe uma associação temporal entre as primeiras vacinações e a ocorrência de mortes durante a infância.

Considere-se o número de nados vivos e a taxa de mortalidade infantil (tabela) retirado do portal do Instituto Nacional de Estatística⁽¹⁰⁵⁾.

Tabela 7: Número de Nados vivos e Taxa de mortalidade infantil em 2006

Período de referência dos dados	Nados-vivos (N.º)	Taxa de mortalidade infantil (‰)
	N.º	‰
2006	105 514	3,31

Através destes dados é possível calcular o número de mortes temporalmente associadas à administração de uma vacina, por intervalo de tempo. Veja-se o exemplo da DTP (tabela 8).

Tabela 8: Cálculo de número de mortes associadas temporalmente à administração de vacinas

	Taxa de mortalidade infantil por mil nados vivos	Número de nascimentos por ano	Número de mortes de crianças durante um ano:		
			Um mês após vacinação	Uma semana após vacinação	Um dia após vacinação
Cálculo	=TMI*1,000	N	$=(TMI*N/12)*(nv*p$ $pv/12)*12$	$=(TMI*N/52)*(nv*p$ $pv/52)*52$	$=(TMI*N/365)*(nv*$ $ppv/365)*365$
Portugal	3,31	105.514	83	19	3

Adaptado de Immunization Safety Surveillance, WHO, 1999

TMI – taxa de mortalidade infantil; N – número na população; nv – número de doses da vacina; ppv – proporção da população vacinada (dados de cobertura em 2004, assumindo três vacinas administradas = 95%⁽¹⁰⁶⁾)

O modelo prevê a possibilidade de ocorrência de 3 mortes no dia seguinte à administração da vacina. Assumindo que a distribuição de mortes é uniforme no tempo e que as crianças que estariam perto da morte seriam imunizadas. Contudo, a vasta maioria das mortes em crianças com idade até um ano estão relacionadas com problemas que se desenvolvem durante a gestação ou no parto⁽¹⁰⁷⁾.

Devido ao grande número de expostos a vacinas, é óbvio que irá existir uma associação temporal com o resultado indesejável mesmo quando não há nenhuma relação causal verdadeira.

1.3.3.1.2. Número de vacinas

Frequentemente são administrados diversas vacinas concomitantemente, algumas das quais multivalentes. Devido à complexidade da análise subsequente, o sistema de vigilância Holandês desenvolveu uma classificação aos tipos de vacinações: (1) simples – uma única administração de vacina e uma única reacção adversa clinicamente significativa; (2) composta – uma única administração e mais que uma reacção adversa significativa; (3) múltipla – mais que uma vacina administrada e apenas uma reacção

significativa ou (4) composta-múltipla – mais que uma administração e mais que uma reação⁽³⁶⁾.

I.3.3.1.3. Frequência de administrações

Na análise da evidência importa enquadrar o número de notificações de ocorrências na frequência de administrações. Intuitivamente se percebe que qualquer base de dados irá conter mais notificações para uma vacina administrada cinco vezes a cada indivíduo, tal como a DTP, do que para uma vacina como a VASPR que é administrada apenas duas vezes.

I.4. RISCOS DAS VACINAS

I.4.1. EVENTO ADVERSO APÓS VACINAÇÃO

Um Evento Adverso Após Vacinação (EAAV) é qualquer evento adverso que precede a vacinação e que se suspeita estar relacionado com a mesma⁽¹⁰⁸⁾.

O termo é diferente de reações adversas, sendo mais abrangente para acomodar características específicas da vacina e da vacinação. Note-se, por exemplo que a primeira classificação de Eventos Adversos Após Vacinação focava erros de produção e administração⁽¹⁰⁹⁾.

Os eventos adversos que ocorrem após a vacinação podem ser devido às propriedades inerentes da vacina, a um erro no processo de imunização, podem não ser relacionados com a imunização mas ter uma associação temporal, podem resultar de sensações de ansiedade que podem surgir devido ao medo ou dor da injeção ou podem ser devido a causa desconhecida⁽¹⁰⁸⁾.

Os Eventos Adversos Após Vacinação podem também ser classificados de acordo com a frequência, extensão, gravidade, causalidade e capacidade de prevenção.

I.4.1.1. Classificação dos Eventos Adversos

Existem diversas classificações de eventos adversos após vacinação⁽¹⁰⁸⁾, a classificação utilizada pela Organização Mundial de Saúde⁽¹⁰⁸⁾ é:

Tabela 9: Definições de problemas relacionados com a vacinação

Reacção adversa Após Vacinação	Evento causado ou precipitado pela vacina, quando administrada correctamente, devido às propriedades inerentes da vacina
Erro de operador	Evento causado devido a um erro na preparação, manipulação ou administração
Coincidente	Evento que ocorre após a imunização mas que não foi causado pela vacina
Reacção à administração	Evento causado pela ansiedade acerca da administração ou dor durante a administração em vez da vacina
Desconhecido	Evento cuja causa não pode ser determinada

I.4.1.1.1. Reacção à administração

Reacções associadas à ansiedade, algumas conduzindo a histeria em massa podem surgir do medo ou dor da administração^(110, 111).

I.4.1.1.2. Erro de operador

Os erros de operador resultam de erros e acidentes na preparação, manuseamento ou administração da vacina^(108, 112, 113). A identificação e correcção deste tipo de erros é importante porque são eventos que podem ser prevenidos. Um erro de operador pode levar a um cluster de eventos associados à vacinação^(108, 112).

Tabela 10: Classificação de Erros de Operador

Erros de operador	Eventos adversos
Administração não estéril <ul style="list-style-type: none"> • Reutilização de seringa ou agulha descartável • Esterilização incorrecta de seringa ou agulha • Vacina ou solvente contaminados • Reutilização de vacina reconstituída numa sessão subsequente 	Infecção (ex: abscesso, celulite, infecção sistémica, sépsis, síndrome de choque tóxico, transmissão de vírus (HIV, Hepatite B ou hepatite C))
Vacinas preparadas incorrectamente <ul style="list-style-type: none"> • Vacina reconstituída com solvente incorrecto • Substituição de vacina ou diluente por 	Reacções locais ou abscesso Efeito do medicamento (ex: relaxante muscular, insulina)

medicamentos	
Administração no local errado	
• Subcutâneo em vez de intradérmico para BCG	Reacção local ou abscesso
• Demasiado superficial para vacina com toxóide (DTP)	Dano no nervo ciático
• Nádegas	
Vacina transportada/armazenada incorrectamente	Reacção local aumentada da vacina congelada
Contraindicações ignoradas	Reacção adversa grave evitável

1.4.1.1.3. Reacções Adversas Após Vacinação

As reacções adversas a vacinas são de natureza muito diversa, podendo ser agrupadas em três grupos (tabela 11)⁽¹¹³⁾.

Tabela 11: Classificação de Reacções Adversas a Vacinas

Tipo	Exemplo
Resposta Imunológica aos componentes da vacina	Exemplo: Agentes pirogénios causam febre
Efeito directo do componente da vacina	Exemplo: Reacções de hipersensibilidade, incluindo urticária, anafilaxia e síndrome de Stevens Johnson.
Reversão do agente infeccioso vivo	Exemplo: Replicação de vírus da polio.

Importa notar que as vacinas são tecnologias complexas que contêm diversas substâncias de forma a induzir uma imunidade activa e específica no ser humano contra um agente infeccioso, toxina ou antigénio produzido por esse agente⁽¹¹⁴⁾.

Daqui decorre a necessidade de atender à composição de cada vacina. As vacinas incluem antigénios imunizantes que podem ser microrganismos atenuados, microrganismos inactivados, macromoléculas purificadas (exotoxinas inactivadas, polissacaridos capsulares), antigénios microbianos clonados, expressos como proteínas recombinantes, ou como ADN clonado, complexos multivalentes^(115, 116). As preparações vacinais contêm ainda outros constituintes, que as tornam mais estáveis e imunogénicas^(48, 115, 117-120): (1) agentes de conjugação; (2) solvente; (3) conservantes, estabilizadores e agentes microbianos; e (4) adjuvantes.

Note-se a particularidade de mesmo as vacinas contra a mesma doença poderem diferir em termos de composição, o que coloca um importante desafio metodológico⁽¹²¹⁾

Reacções de hipersensibilidade a vacinas, por exemplo, podem-se classificar em seis grupos de acordo com o agente causal^(113, 117): (1) reacções devido ao antigénio; (2) reacções por adjuvante; (3) reacções por estabilizador; (4) reacções por conservante; (5) reacções a antibióticos; (6) reacções a um meio de cultivo biológico.

I.4.1.1.4. Evento Coincidente

Uma associação temporal devida ao acaso pode suggestionar uma relação entre a administração de uma vacina e a ocorrência de uma reacção adversa. As associações exclusivamente temporais a vacinas são inevitáveis dado o elevado número de doses de vacina administrada⁽¹⁰⁸⁾.

I.4.1.2. Outras causas

A vacinação envolve a utilização de equipamento específico, designados por dispositivos médicos. Exemplos destes dispositivos relevantes para os programas de imunização incluem agulhas, seringas e ampolas. Um dispositivo médico com defeito pode causar efeitos indesejados não esperados envolvendo a segurança do utente, utilizadores do dispositivo ou outras pessoas.

Exemplos de incidentes envolvendo equipamento utilizado na vacinação incluem: (1) agulhas que partem com o uso; (2) Agulhas que vertem ou se desconectam da seringa; (3) agulhas bloqueadas; (4) agulhas rombas; (5) seringas que se partem com a utilização; (6) produtos contaminados; (7) componentes ausentes; (8) dano visível⁽¹²²⁾.

Do exposto é evidente que alguns destes incidentes podem afectar a saúde do utente vacinado.

I.5. EPIDEMIOLOGIA DE REACÇÕES ADVERSAS A VACINAS

As reacções adversas locais a vacinas incluem dor, inflamação e/ou rubor no local de administração e podem ser esperadas em cerca de 10% dos vacinados, excepto para os vacinados com DTP_w ou doses de reforço da Td, em que podem ser afectados até 50%⁽¹⁰⁸⁾.

Reacções sistémicas, incluindo febre ocorrem em cerca de 10% ou menos dos vacinados, excepto para a DTP que pode alcançar os 50%⁽¹⁰⁸⁾.

Reacções locais, febre e sintomas sistémicos podem resultar como parte da resposta imunológica. Os excipientes da vacina podem também causar estas reacções.

Geralmente iniciam-se poucas horas depois da injeção e são usualmente ligeiras e auto-limitadas. Embora sejam frequentemente referidas como reacções de hipersensibilidade elas não são de natureza alérgica mas podem ser devidas aos elevados títulos de anticorpos ou a um efeito directo dos produtos da vacina. A ocorrência ou gravidade destas reacções locais não constitui uma contra-indicação à administração de reforços da mesma vacina ou vacinas contendo o mesmo antigénio⁽¹²²⁾.

Tabela 12: Frequência de reacções não graves a vacinas seleccionadas

Vacina	Reacções locais (dor, inflamação, rubor)	Febre > 38°C	Irritabilidade, mau estar geral e sintomas sistémicos
BCG	90-95%	-	-
Hib	5-15%	2-10%	-
HBV	Adultos ~15% Crianças ~5%	1-6%	-
MMR	~10%	5-15%	5% (rash)
Td	~10%†	~10%	~25%
DTP_w	Até 50%	Até 50%	Até 55%

† Frequência pode aumentar com doses de reforço

Raramente ocorrem reacções adversas graves a vacinas. Frequentemente as reacções adversas graves têm um início alguns dias após a administração, sendo a excepção as reacções anafiláticas e anafilactóides que têm um início rápido, normalmente até uma hora após a administração⁽¹⁰⁸⁾.

A maioria das reacções adversas raras e graves, tais como convulsões, trombocitopénia, episódios hipotónicos hiporeactivos, não dão origem a problemas a longo prazo. A anafilaxia, embora potencialmente fatal é tratável sem deixar efeitos a longo prazo⁽¹⁰⁸⁾.

Tabela 13: Frequência e tempo até ocorrência de reacções graves a vacinas seleccionadas

Vacina	Reacção	Time-to-event	Reacções por milhão de doses
BCG	Linfadenite	2-6 Meses	100 – 1000
	Osteíte	1-12 Meses	0,01 – 300
	Infecção BCG disseminada	1-12 Meses	0,19-1,56
HBV	Anafilaxia	0-1 Hora	1 – 2
VASPR	Convulsões febris	6-12 Dias	330
	Trombocitopénia	15-25 Dia	30
	Reacção anafilactóide	0-2 Horas	~10
	Anafilaxia	0-1 Hora	~1
	Encefalopatia	6-12 Dias	<1
Td	Neurite Braquial	2-28 Dias	5 – 10
	Anafilaxia	0-1 Hora	0,4-10

I.5.1. REACÇÕES ADVERSAS A VACINAS

I.5.1.1. Vacina contra a doença invasiva por Haemophilus influenzae b (Hib)

As reacções adversas na sequência da administração da vacina Hib são geralmente ligeiras e transitórias⁽¹²³⁾. Entre 5% a 30% das crianças vacinadas com Hib desenvolvem eritema, edema, ardor ou dor ligeira no local da injeção, 3 a 4 horas após a sua administração, que desaparecem em 24 horas⁽¹²³⁾. Entre 2 a 10% desenvolvem febre superior a 38°C^(103, 108), com uma incidência superior no dia após vacinação do que no dia da vacinação⁽¹²³⁾.

I.5.1.2. Vacina contra a hepatite B (VHB)

A frequência de reacções adversas é baixa. As reacções incluem febre (1-6%)^(108, 124), com uma duração de um ou dois dias e dor no local da injeção (3-29%)⁽¹²⁴⁾. Ocorrem reacções locais em cerca de 5% das crianças⁽¹⁰⁸⁾. Em cerca de 15% dos adultos ocorre endurecimento no local da injeção⁽¹⁰³⁾. As reacções sistémicas registadas são pouco comuns e, habitualmente, cedem em 24 a 48 horas. Referem-se principalmente a

fadiga, astenia, cefaleias, febre, tonturas, mal-estar, náuseas, diarreia, faringite e sintomas de doença respiratória superior; estes efeitos têm sido reportados em pelo menos 1% dos vacinados⁽¹²³⁾.

I.5.1.3. Vacina contra a doença invasiva por *Neisseria meningitidis* C (MenC)

As vacinas MenC disponibilizadas em Portugal são vacinas contendo Polissacáridos meningocócicos que são conjugadas com proteína diftérica excepto num caso que é conjugado com anatoxina tetânica⁽¹²⁵⁾.

Em relação às preparações vacinais conjugadas com proteína diftérica, as reacções adversas locais, incluindo dor, endurecimento, eritema e inflamação, foram notificadas em 11-59% de adolescentes e adultos entre os 11 e 55 anos⁽¹²³⁾.

O eritema, ardor, tumefacção ou dor, no local da injeção, desaparecem ao fim de 1 a 2 dias⁽¹⁰³⁾.

Febre igual ou superior a 38°C é frequente em lactentes e crianças com menos de 2 anos de idade e muito frequente em crianças em idade pré-escolar, mas normalmente não excede 39,1°C⁽¹²⁵⁾.

As reacções adversas mais comuns, nas crianças com menos de 2 anos de idade, são: choro, irritabilidade, sonolência ou alterações do sono, anorexia, náuseas, diarreia, dor abdominal e vômitos⁽¹⁰³⁾.

Nas crianças a partir dos 2 anos de idade, nos adolescentes e nos adultos, as reacções adversas mais comuns são: irritabilidade e sonolência (nas crianças mais pequenas); cefaleias e dor nos membros (nas crianças e nos adolescentes) e artralguas e mialgias (nos adultos)⁽¹⁰³⁾.

I.5.1.4. Vacina contra a poliomielite (VIP)

Podem ocorrer reacções no local de injeção tais como dor, rubor, endurecimento e edema que poderão manifestar-se nas 48 horas após a injeção e que podem durar cerca de 1 a 2 dias⁽¹⁰³⁾. A incidência e a gravidade das reacções locais podem depender do local e da via de administração da vacina, bem como do número de doses anteriormente recebidas⁽¹⁰³⁾.

Ocorrem reacções adversas em 1 a 10% dos utentes que recebem BCG⁽¹²³⁾. A maioria das crianças apresenta uma reacção no local da injeção que se caracteriza, inicialmente, pela formação de um pequeno nódulo vermelho que, gradualmente, se transforma numa pequena vesícula. Em 2 a 4 semanas a vesícula transforma-se numa úlcera que cicatriza em 2 a 5 meses, ficando uma cicatriz superficial com cerca de 5 mm de diâmetro. A lesão vacinal não requer qualquer tipo de tratamento, nem devem colocar-se pensos, uma vez que cura espontaneamente⁽¹⁰³⁾.

A linfadenite regional (gânglios cervicais ou axilares) é uma complicação ocasional e ocorre em 1 a 10% dos vacinados⁽¹²³⁾. A linfadenite supurativa ocorre numa proporção inferior a 1/2.000 vacinados.

A osteomielite pode ocorrer, raramente (1/1.000.000)⁽¹²³⁾, 1 a 12 meses após vacinação⁽¹⁰⁸⁾.

I.5.1.6. Vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (DTP_a)

Reacções adversas locais, incluindo dor, eritema, sensação de calor no local de injeção, enduração, e inflamação podem ocorrer após administração da vacina. As reacções adversas locais ocorrem mais frequentemente e são mais graves na administração de doses de reforço (quarta e quinta dose) do que nas primeiras três administrações⁽¹²³⁾. As reacções adversas locais, nomeadamente, dor, rubor e edema no local da injeção, ocorrem 1 a 3 dias após a administração da vacina⁽¹⁰³⁾.

As reacções sistémicas observadas são, essencialmente, febre ligeira a moderada (38-40,4º), irritabilidade, sonolência, anorexia ou diminuição de apetite, diarreia e vómitos⁽¹²³⁾. Dependendo da formulação da vacina estas reacções sistémicas foram notificadas em 0-43,2% das crianças que receberam as primeiras 4 doses.

É de realçar que a febre que se inicie mais de 24 horas após a administração de DTP_a não é considerada uma reacção à vacina⁽¹⁰³⁾.

Reacções adversas graves, incluindo febre (40ºC ou superior), choro persistente (> 3 horas), convulsões (febris ou não febris) ou episódios hipotónicos-hiporreactivos ocorrem raramente com DTP_a⁽¹²³⁾.

As reacções adversas devidas ao componente pertussis acelular (Pa) são menos frequentes e menos graves comparativamente às reacções provocadas pela vacina composta por células completas (Pw)⁽¹⁰³⁾. As reacções locais, como por exemplo o eritema e o edema, são reduzidas para 2/3; a febre moderada, a irritabilidade e a sonolência diminuem em mais de 50%; a febre superior a 40,5°C é reduzida para 1/3; as convulsões diminuem para 1/4 e o choro persistente de duração superior a 3 horas é reduzido para 1/5. Os reforços efectuados com a DTP_a (4ª e 5ª doses) podem estar associados à ocorrência de reacções adversas locais de maior magnitude do que na primovacinação, no entanto, têm evolução benigna e desaparecem espontaneamente⁽¹⁰³⁾

I.5.1.7. Vacina contra o sarampo, a parotidite epidémica e a rubéola (VASPR)

As reacções adversas locais são as mais frequentes, nomeadamente: ardor, calor e/ou dor de curta duração, rubor ou edema⁽¹⁰³⁾. Raramente, podem ainda ocorrer sinais e/ou sintomas locais de intensidade moderada, tais como eritema, enduração, parestesias e reacções alérgicas⁽¹⁰³⁾.

As reacções sistémicas resultam frequentemente da infecção do vírus. As vacinas do sarampo causam febre(> 39,4°C)⁽¹²³⁾, rash, conjuntivite, e afectam 5 a 15% dos vacinados⁽¹⁰⁸⁾. São auto-limitadas, de curta duração e podem surgir 5 a 12 dias após a vacinação⁽¹⁰³⁾.

Convulsões febris ocorrem numa frequência de 1/30.000, 6 a 12 dias após administração da vacina⁽⁵⁷⁾.

Registaram-se ainda casos raros de irritabilidade, choro intenso prolongado, mal-estar, diarreia, náuseas, vómitos, anorexia, sonolência, insónia e sinais e sintomas de infecção respiratória superior⁽¹⁰³⁾.

A componente contra a rubéola pode, raramente, provocar artralrias e/ou artrite, com início 1 a 3 semanas após a administração da vacina, principalmente em mulheres em idade fértil⁽¹⁰³⁾.

Podem ocorrer reacções adversas graves tais como: trombocitopénia (1/30.000); anafilaxia (1/1.000.000) e encefalopatia (<1/1.000.000)⁽¹⁰⁸⁾.

I.5.1.8. Vacina contra o tétano e a difteria (Td)

As reacções locais mais frequentes incluem: dor, eritema ou rubor e edema no local da injeção, que ocorrem 1 a 3 dias após a administração da vacina⁽¹⁰³⁾ e podem persistir por diversos dias⁽¹²³⁾.

Um nódulo duro e doloroso pode-se formar no local da injeção, persistindo por algumas semanas^(103, 123).

As reacções sistémicas mais observadas são: cefaleias, sudorese, arrepios, febre, sensação de vertigem, astenia, hipotensão, mialgias e artralgias^(103, 123). Estas reacções são mais frequentes em indivíduos hiperimunes, particularmente após doses de reforço muito frequentes⁽¹⁰³⁾.

Podem ocorrer reacções adversas graves, tais como anafilaxia, caracterizada por urticária e angioedema, dispneia, hipotensão e choque⁽¹²³⁾, numa frequência de 1/100.000 a 1/2.500.00⁽¹⁰⁸⁾.

I.5.1.9. Vacinas Múltiplas Conjugadas

As reacções adversas à vacina DTP_aHib são semelhantes às que ocorrem com as vacinas DTP_a e Hib. Observa-se, no entanto, uma tendência para o aumento da frequência de reacções locais e febre baixa.

As reacções adversas à vacina DTP_aVIP são semelhantes às observadas com as vacinas DTP_a e VIP.

As reacções adversas referidas para a DTP_a, a Hib e a VIP, aplicam-se também à DTP_aHibVIP.

II. OBJECTIVOS

O presente trabalho teve dois objectivos principais: (1) a avaliação da exequibilidade de uma metodologia de vigilância activa de eventos após vacinação; (2) a caracterização de eventos adversos reportados e a determinação da sua frequência. Importa considerar cada objectivo geral individualmente.

II.1. AVALIAÇÃO DA EXEQUIBILIDADE

Para avaliar a exequibilidade desta metodologia foi necessário determinar o grau de evidência obtido nas três fases que o compunham: recolha de dados pelos enfermeiros, recolha de dados pelos utentes e análise de *data-mining*. Assim, pretendíamos:

- **Determinar proporção de utentes recrutados;**

Considerando que cada recrutamento ocupa aproximadamente 10 a 15 minutos e que foi acordado com os Centros de Saúde que o tempo investido não deve ser maior que meia-hora por dia, o recrutamento de 30 utentes foi considerado o mínimo aceitável (15 dias de recrutamento x 2 utentes por dia).

- **Determinar a proporção de boletins enviados pelos utentes;**

Uma vez que este tipo de estudo é inovador, não existem dados de taxa de respondentes, contudo os dados de estudos PEM apontam para uma taxa de respondentes de 56%⁽³¹⁾, pelo que, ponderando as diferenças no tipo de estudos, considerámos uma taxa aceitável de respondentes de 50%.

- **Determinar a proporção de boletins preenchidos pelos enfermeiros e pelos utentes com informação incompleta;**

Estudos anteriores que avaliaram a qualidade da informação de notificações espontâneas, na perspectiva da ausência da informação, apontam para uma taxa de preenchimento média dos campos relevantes que são questionados neste estudo, de 85%⁽¹²⁶⁾. Com base neste dado, considerámos como aceitável a ausência, até 20% da informação referente aos campos de vacina, lote, data de vacinação, sexo e data de nascimento. No entanto, a informação mínima

necessária era pelo menos um identificador (vacina, nome comercial ou lote) da vacina administrada.

- **Avaliar os sinais obtidos através de metodologias de *data-mining* e comparar os sinais gerados por duas metodologias diferentes.**

Para tal foram comparados os resultados dos sinais das duas metodologias (PRR e IC) e foram comparados estes resultados com os obtidos da análise da base de dados do sistema VAERS.

II.2. CARACTERIZAÇÃO DOS EVENTOS

Como já foi referido as metodologias de vigilância têm, todas, limitações em relação à recolha de informação acerca de riscos. Dadas as características da metodologia proposta é expectável que os eventos adversos notificados sejam não graves e frequentes. Assim os nossos objectivos em relação à caracterização de eventos foram:

- Caracterizar os eventos adversos descritos pelos utentes de acordo com a terminologia MedDRA;
- Determinar a frequência de eventos adversos ocorridos até 15 dias após vacinação;

III. METODOLOGIA

III.1. DEFINIÇÃO DE CONCEITOS

Evento Adverso Após Imunização: Um acontecimento clínico que ocorre após uma imunização, que causa preocupação, e se suspeita ter sido causado pela imunização⁽¹⁰⁸⁾.

Reacção Adversa: Qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas⁽⁹⁷⁾.

Eventos após vacinação: São todas as ocorrências, benéficas ou prejudiciais, não validadas pela imputação de causalidade, que surgem após a administração da vacina.

Evento Adverso Local: Qualquer descrição de uma alteração morfológica ou fisiológica no local da injeção ou perto do local de injeção⁽¹²⁷⁾.

Evento Adverso Sistémico: Qualquer descrição de uma alteração morfológica ou fisiológica que não ocorra, exclusivamente, no local da injeção ou perto do local de injeção⁽¹²⁷⁾.

Evento Adverso Imediato: Qualquer evento adverso que ocorra até uma hora após a administração do medicamento⁽¹²⁸⁾.

Evento Adverso Acelerado: Qualquer evento adverso que ocorra entre 1 e 72 horas após a administração do medicamento⁽¹²⁸⁾.

Reacção Adversa Grave: Qualquer reacção adversa que causa morte, põe a vida em perigo, motiva ou prolonga a hospitalização, motiva incapacidade persistente ou significativa, provoca anomalias congénitas ou é medicamento importante⁽¹²⁹⁾.

Reacção Adversa Grave Após Vacinação: No âmbito do presente projecto é considerada reacção adversa grave qualquer reacção adversa que⁽¹²⁹⁾:

- Causa morte;
- Põe a vida em perigo;
- Motiva ou prologa hospitalização;
- Motiva incapacidade persistente ou significativa;
- Requer intervenção clínica de forma a não evoluir para uma das categorias acima descritas;
- Está convencionada no CIOMS V – *Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches*⁽¹³⁰⁾, como sendo grave.

III.2. DESENHO DE ESTUDO

O modelo de estudo a utilizado foi o de coorte não controlada – *cohort case-only*⁽¹³¹⁾ – consistindo num grupo de utentes que foram expostos a vacinas.

III.3. AMOSTRA

A população deste estudo é constituída pelos utentes de seis Centros de Saúde da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, I.P. expostos a vacinas: Centro de Saúde de Alvalade, Centro de Saúde da Amadora, Centro de Saúde da Lapa, Centro de Saúde de Olivais, Centro de Saúde da Pontinha e Centro de Saúde de Queluz.

III.3.1.1. Critérios de inclusão

Os utentes vacinados que participem no estudo têm de reunir as seguintes condições:

- Serem voluntários após o convite de participação;
- Serem capazes de ler e escrever (os próprios ou seus prestadores de cuidados);
- Serem utentes do Centro de Saúde onde for administrada a vacina e efectuado o recrutamento.

Os Estudos de segurança pós-aprovação são caracterizados por privilegiarem a informação da prática clínica e do uso real dos medicamentos, assim, foram definidos apenas dois critérios de exclusão:

- Incapacidade de compreensão do registo diário;
- Incapacidade de submissão do boletim no prazo especificado.

O cálculo da dimensão da amostra para estudos de segurança após comercialização é baseado na regra de Hanley e Lippman-Hand⁽¹³²⁾.

Considere-se λ a incidência esperada de uma reacção adversa, α o número de ocorrências de uma reacção adversa e N o número de utentes necessários para monitorizar. Se a incidência for razoavelmente baixa é possível assumir uma distribuição de Poisson. Definindo β como a probabilidade de, para uma incidência λ , não ser detectada a reacção na amostra N de utentes a tomar o medicamento em estudo, então pode-se demonstrar que N ⁽¹³³⁾:

$$\sum_{x=0}^{\alpha-1} \frac{(N\lambda)^x e^{-N\lambda}}{x!} = \beta \quad (12)$$

Se $\alpha > 1$ não existe uma expressão simples para a solução da equação. Para o caso especial de $\alpha = 1$ a equação pode ser simplificada para:

$$N = \frac{-\log \beta}{\lambda} \quad (13)$$

Em certas circunstâncias, o conhecimento acerca do perfil de segurança do medicamento pode não incluir a ocorrência de determinadas reacções adversas de interesse, porque ainda não ocorreram. Neste caso, se nenhum de N utentes apresentarem o evento de interesse então o limite superior de confiança de 95% de uma taxa $0/N$ é aproximadamente $3/N$ ⁽¹³⁴⁾. Assim ao planear um estudo, com uma

incidência esperada de λ a dimensão da amostra pode ser calculada através da fórmula:

$$N = \frac{3}{\lambda} \quad (14)$$

Contudo, em relação a este estudo em particular, os sintomas a identificar são diversos e as vacinas variadas. Assim pode-se utilizar uma frequência de ocorrência de 1% que corresponde à frequência mais baixa no grupo de reacções adversas frequentes (>1% - <10%).

Se considerarmos um poder da amostra $(1-\beta)$ de 95%, o valor de β é de 0,05. Utilizando a fórmula 13, $N = 130$. Para corrigir a amostra em relação aos utentes que não devolvem o questionário e *drop-outs* é aplicada a seguinte fórmula⁽¹³⁵⁾.

$$N'' = \frac{N}{(1 - q)} \quad (15)$$

Em que q é a proporção dos utentes que não respondem, considerando a taxa de respondentes média para estudos *Prescription Event Monitoring* de 56%⁽³¹⁾, $N'' = 232$.

Note-se, no entanto, que a metodologia de vigilância activa proposta fundamenta-se na recolha de dados de forma contínua e na avaliação periódica dos sinais de desproporção obtidos através da análise de *data-mining*.

Daqui decorre que, à semelhança de metodologias recentes semelhantes, tal como o IVMP, a dimensão de amostra calculada corresponde ao número mínimo inicial de utentes.

Daqui decorre que, à semelhança de metodologias recentes semelhantes, tal como o IVMP, a dimensão de amostra calculada corresponde ao número mínimo inicial de utentes.

III.4. SELECÇÃO DOS CENTROS DE SAÚDE

O estudo foi efectuado no Distrito de Lisboa, a escolha do distrito prendeu-se com questões de ordem logística. Com efeito, visto tratar-se de um projecto inovador foi

necessário desenvolver um conjunto de contactos para permitir uma fácil integração do projecto nas actividades dos Centros de Saúde participantes.

Numa primeira fase foi solicitada a colaboração dos Centros de Saúde à Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, I.P. (anexo).

Após apreciação positiva do protocolo foram designados dez Centros de Saúde pela Região de Saúde que apresentavam as melhores condições para colaborarem, nomeadamente experiência em projectos anteriores e interesse na investigação científica.

Numa fase posterior foram contactados os dez centros de saúde, no entanto apenas seis estavam em condições de colaborar. Os restantes tinham dificuldades logísticas relacionadas com ausência de meios humanos ou com reestruturações associadas à reforma dos Cuidados de Saúde Primários.

Na sequência foram efectuadas duas reuniões em cada um dos seis centros de saúde disponíveis para participar: uma primeira reunião para apresentação do projecto e designação dos elementos da equipe de enfermagem e discussão; e uma segunda reunião de formação e explicação acerca das metodologias de recrutamento e recolha de informação.

III.5. PERÍODO DE ESTUDO

O estudo compreende dois períodos distintos: um período de recrutamento com uma duração de quinze dias úteis e um período de recolha de informação com uma duração de quinze dias de calendário.

O período de recrutamento teve início no dia 7 de Janeiro de 2008 e foi concluído a 25 de Janeiro. O período de seguimento foi de quinze dias para cada utente pelo que era expectável concluir o período de recrutamento no dia 8 de Fevereiro, contudo foi prolongado durante mais uma semana devido ao feriado do dia 5 Fevereiro.

Após este período foi efectuado um *reminder* telefónico durante duas semanas.

As vacinas em estudo são todas as vacinas que possam ser administradas em Centros de Saúde. Em particular são consideradas as vacinas:

Td	Tétano
VASPR	Sarampo, Parotidite epidémica e Rubéola
MenC	Neisseria meningitidis C
Hib	Haemophilus influenzae b
VIP	Poliomielite
BCG	Tuberculose
DTP _a	Difteria, Tétano e Tosse Convulsa
Td	Tétano e difteria
ROTA	Rotavirus
HepA/B	Hepatite A e B
HPV	Virus do Papiloma Humano
PCV7	Pneumococos

III.7. DADOS RECOLHIDOS

Os dados recolhidos consistiam em dados demográficos, exposição a vacinas, antecedentes *clínicos*, história farmacológica, eventos (sinais ou sintomas) auto-reportados, dados referentes a consultas efectuadas após a administração da vacina.

Código da pessoa vacinad

- Foi criado um algoritmo para codificação da pessoa vacinada, composto por 2 caracteres identificadores do centro de saúde, 2 caracteres correspondentes às duas primeiras letras do primeiro nome do utente; 3 caracteres correspondentes às três primeiras letras do último nome do utente e dois algarismos correspondentes ao dia da vacinação.

Dados Demográficos

- Data de nascimento;
- Sexo.

Dados de Exposição

- Vacina administrada;
- Lote da vacina;
- Data e hora de administração;
- N.º de dose.

Note-se que a administração das vacinas é presencial, efectuada pelo enfermeiro que irá recrutar o utente, pelo que a administração é validada no momento da vacinação.

Dados Clínicos Auto-declarados

- Alergias,
- Doenças crónicas,
- Cirurgias
- Internamentos,
- Outras comorbilidades

História Farmacológica Autodeclarada

- Medicamentos concomitantes;
- Data de início e de suspensão;
- Posologia auto-declarada;

Eventos auto-declarados

- Sinais, sintomas e sensações;
- Data e hora de inicio dos sintomas;
- Duração dos sintomas, (em minutos, dias ou horas);
- Gravidade percebida, foram criadas duas escalas, uma para adultos e outro para crianças. Existem escalas de gravidade definidas para as reacções adversas com uma perspectiva estritamente médica. Uma vez que ainda não existem escalas para notificações de utentes⁽¹³⁶⁾, as escalas criadas foram ajustadas, incluindo componentes relacionados com qualidade de vida e tipo de assistência/tratamento necessários.

- Tratamentos efectuados, discriminados por fonte consultada (enfermeira, na altura da vacinação, iniciativa própria, Linha Saúde 24, médico, farmacêutico, outra pessoa)
- Resultado do tratamento.

Outros dados

- Consultas após vacinação (rotina, marcada antes da vacinação ou não programada)
- Motivos de consulta (queixas do utente que motivaram a consulta)

III.8. PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados referentes a sintomas foram codificados utilizando o dicionário de termos médicos MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) versão 10.0.

Os termos foram seleccionados em LLT (lowest level term). A cada termo LLT foi atribuído o termo HLT (High Level Term) correspondente. Nos casos em que existia mais que um HLT para o LLT foi seleccionado o HLT mais adequado considerando a informação do sinal ou sintoma e as características do utente e antecedentes clínicos. Assim caso o sintoma reportado fosse letargia o termo PT correspondente seria PT:Lethargy como a este PT estão associados três HLT: Asthenic conditions; Disturbances in consciousness NEC; Mood disorders and disturbances NEC. O HLT seleccionado para uma criança vacinada seria HLT: Asthenic conditions.

III.9. INSTRUMENTO DE NOTAÇÃO

A informação foi recolhida através de um diário de registo. Este era composto por quatro partes:

A primeira parte era destacável, destinou-se a ser preenchida pelo utente e pelo enfermeiro. Era constituído pelo consentimento informado e pelas questões relacionadas com os dados demográficos e dados de exposição. O destacável continha

ainda o código do vacinado. Só após recepção do destacável, era efectuado o seguimento do utente.

A segunda parte era constituída pelo restante diário de registo, no qual foram registados os dados auto-declarados.

O utente levava ainda, com o diário de registo um duplicado do consentimento informado e um envelope com RSF para envio do diário.

III.10. MATERIAL DISTRIBUÍDO

Foi distribuído por cada Centro de Saúde um dossier de projecto que incluía:

- 1 Livro de instruções para recrutamento de utentes e informação geral (anexo);
- Contactos do investigador principal (anexo);
- Código de acesso a um portal do projecto (anexo);
- 60 Diários de registo, incluindo envelope de porte pago para a devolução dos questionários preenchidos.

III.11. RECRUTAMENTO DOS UTENTES

A amostra foi uma amostra de conveniência. No entanto foram definidos três critérios em relação ao recrutamento dos utentes em cada Centro de Saúde:

- No máximo, deviam ser recrutados até dez pessoas por dia;
- Deviam ser recrutados um número aproximadamente igual de pessoas de manhã e à tarde (a selecção não devia ser concentrada num momento);
- A duração do recrutamento era no mínimo uma semana e no máximo três semanas.

III.12. CONSENTIMENTO INFORMADO E CONFIDENCIALIDADE

Foi solicitado consentimento informado (anexo) aos participantes do estudo. O diário de registo entregue aos utentes incluía um duplicado do consentimento informado.

Depois do recrutamento os profissionais de saúde enviavam o consentimento informado por fax. Nenhum caso foi registado sem que o consentimento fosse submetido. Todos os utentes participantes foram codificados com um algoritmo. Foi disponibilizado o acesso dos dados individuais aos participantes através de contacto telefónico ou por correio electrónico.

III.13. BASE DE DADOS

Os dados recolhidos foram registados numa base de dados criada para o efeito em Microsoft Access 2007. A base de dados desenvolvida tinha acesso restrito (por palavra-chave) e registo de acessos. No total apenas cinco pessoas podiam ter acesso à base de dados.

A base de dados estava partilhada em rede mas apenas dois utilizadores da rede tinham acesso à pasta partilhada.

Estruturalmente a base de dados foi composta por diversas tabelas inter-relacionais, uma das quais continha os dados de identificação dos utentes participantes.

Foi estruturada desta forma para esta tabela poder ser eliminada no final do estudo, ficando apenas os dados abstratizados do utente.

III.14. QUALIDADE DOS REGISTOS

Para observar a qualidade dos registos foram efectuadas três procedimentos: foi dada formação presencial aos enfermeiros que fizeram a recolha dos dados, foi disponibilizado uma descrição das acções e contactos no dossier distribuído aos Centros de Saúde e foi efectuado um controlo de qualidade dos registos na base de dados.

O controlo de qualidade dos registos foi efectuado em dois momentos: na introdução dos registos na base de dados e antes da análise dos dados. Esta validação consistiu na:

- Validação do registo, na introdução dos dados, através de verificação da validade da identificação dos lotes e nomes de medicamentos e revisão dupla.

- Verificação de não conformidades internas antes da análise, nomeadamente informação contraditória. Por exemplo, foram cruzados os dados de vacinas administradas, por tipo de vacina, com a identificação dos lotes. Sempre que se verificava a ausência de dados eram consultadas as fichas de recolha.

Nos casos em que não foi possível esclarecer a informação, esta foi considerada ausente.

III.15. ANÁLISE DE DADOS

Foi efectuada uma análise descritiva e testes de independência χ^2 com a aplicação de análise estatística SPSS v.16.

Foram aplicados dois métodos quantitativos de análise de sinais de desproporção o *Proportional Reporting Ratio* e o *Information Component*, os quais foram calculados em Microsoft Excel 2007 através de um ficheiro construído para esse propósito, que incluía os cálculos referidos em I.2.2.1 e I.2.2.2, nomeadamente PRR, LI_{95} , χ^2_{Pearson} e χ^2_{Yates} , $E(IC)$, $V(IC)$, $SD(IC)$ e $IC-2SD$.

Os resultados de PRR e IC obtidos da base de dados foram comparados com os resultados desses cálculos efectuados na base de dados VAERS (*Vaccine Adverse Events Reporting System*) do ano de 2007. Para obter uma base de comparação a codificação da VAERS em relação aos sintomas e vacinas foi convertida devido a diferentes práticas de codificação em MedDRA. Assim, “Fever” registada na base de dados deste projecto corresponde a “Pyrexia” na base de dados VAERS.

IV. RESULTADOS

IV.1. RECRUTAMENTO

Durante os quinze dias de recrutamento foram integrados 258 utentes, no conjunto dos seis centros de saúde.

A amostra solicitada a cada Centro de Saúde foi de 50 utentes.

Em três centros de saúde foram recrutados todos os utentes solicitados. Num centro de saúde só não foram recrutados os 50 utentes previstos por extravio de diários de registo. Dos seis Centros de Saúde apenas um não recrutou um número aceitável de utentes (<80%).

Do exposto, o projecto parece ter sido bem aceite pelos enfermeiros e utentes.

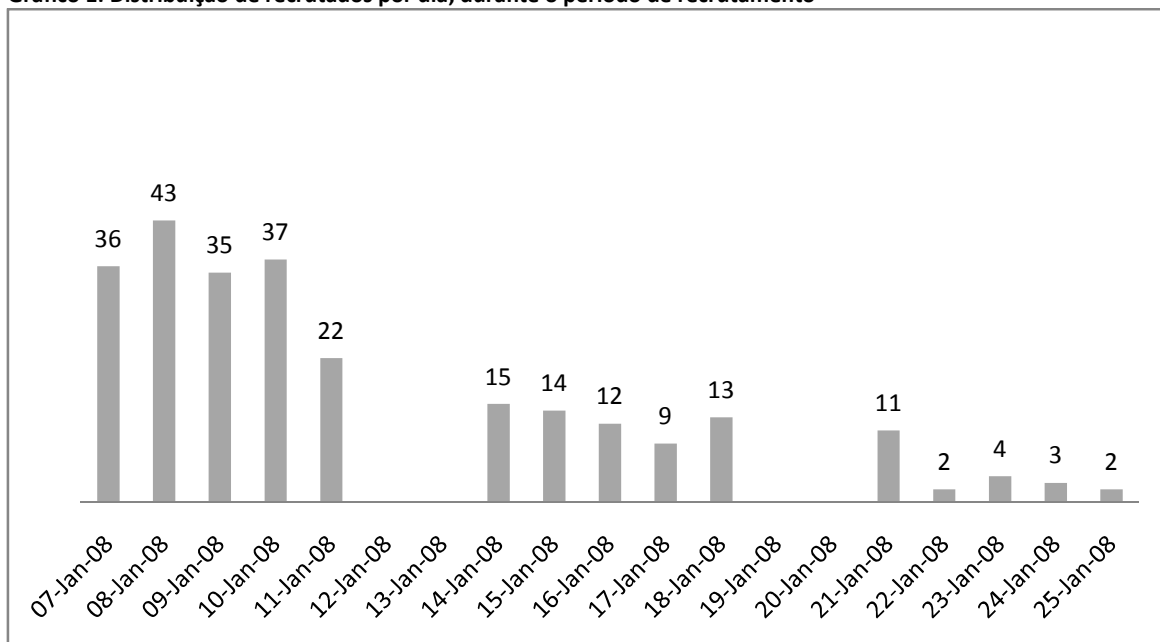
Note-se que o número de recrutados foi sensivelmente superior (11,2%) à amostra N'' calculada.

Tabela 14: Recrutamento por centro de saúde

Centro de Saúde	Número de utentes recrutados n (%)
Alvalade	12 (24%)
Amadora	47 (94%)
Lapa	50 (100%)
Olivais	50 (100%)
Pontinha	50 (100%)
Queluz	49 (98%)

Quando analisamos o recrutamento por semanas (gráfico 1) verificamos que, logo na primeira semana de recrutamento foram recrutados 188 utentes, o que corresponde a 73,4% do número de recrutados final.

Gráfico 1: Distribuição de recrutados por dia, durante o período de recrutamento



Dos 256 utentes para os quais tínhamos registo de género, 51,6% eram do sexo masculino e 48,4% do sexo feminino.

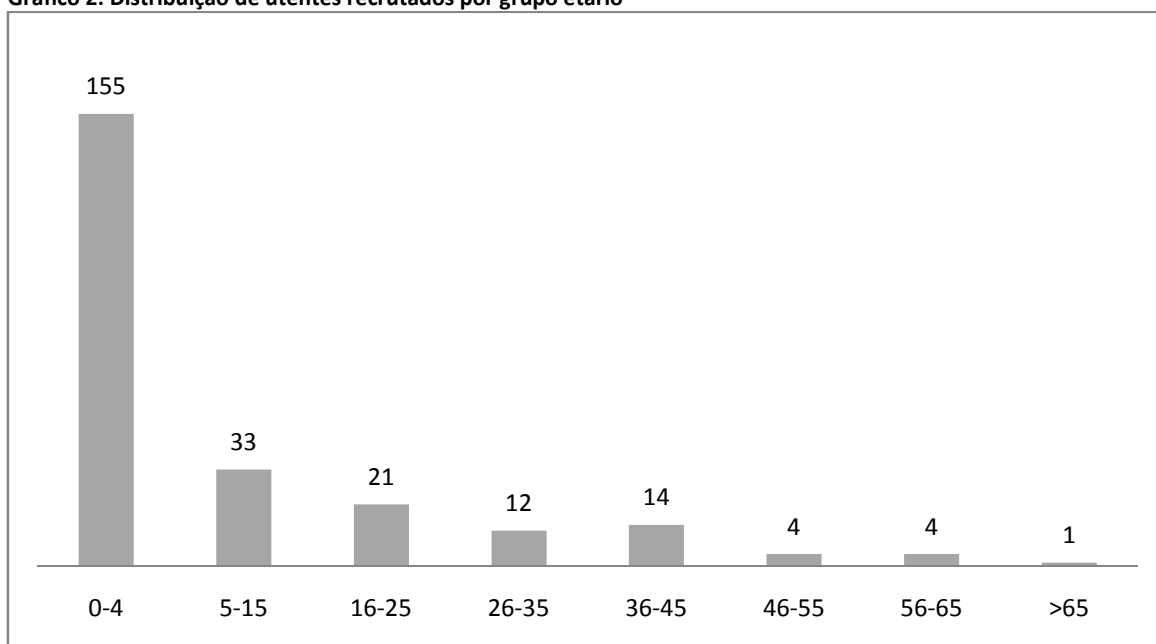
Em relação à idade dos vacinados, como esperávamos, foram recrutados mais utentes do grupo etário dos 0 aos 4 anos (n=188) do que dos restantes grupos etários.

Com efeito ao analisarmos o gráfico 2, confirmamos que a distribuição de idades não corresponde a uma curva normal, o que era expectável considerando o calendário de vacinação.

Na realidade, a única vacina indicada no esquema normal na idade adulta é a Td.

As restantes vacinas do PNV e mesmo as vacinas não constantes do Programa Nacional de Vacinação são também maioritariamente administradas durante a infância: ROTA, HepA/B, HPV, PCV7.

Gráfico 2: Distribuição de utentes recrutados por grupo etário

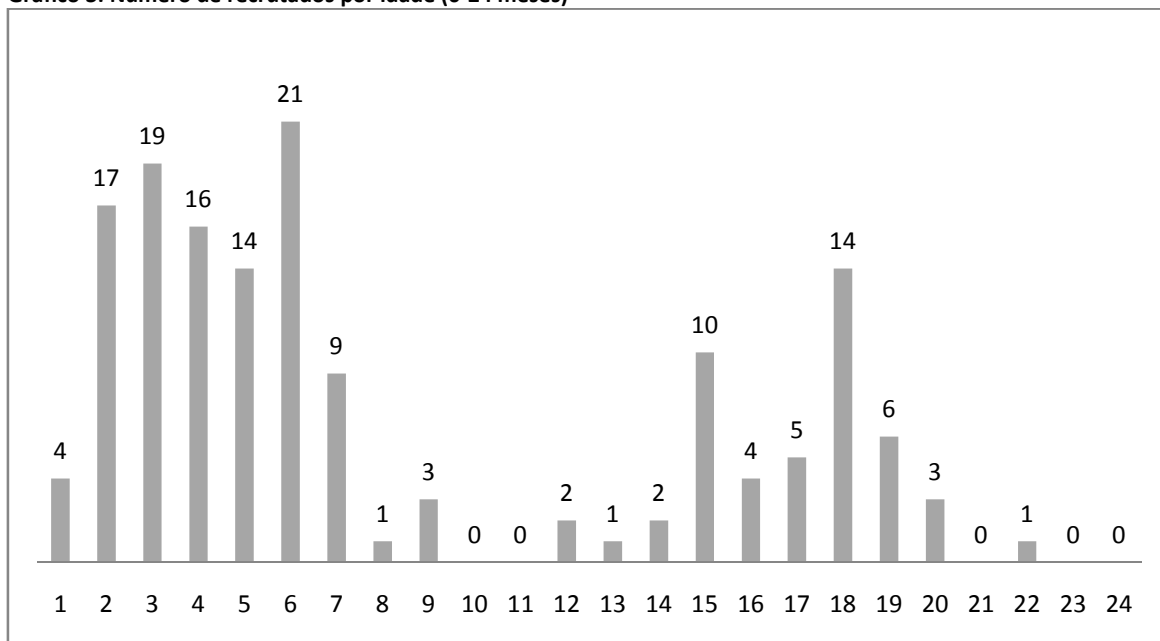


Do exposto no gráfico 2 importa considerar em detalhe a distribuição da administração de vacinas no grupo etário dos 0 aos 4 anos.

Note-se, em particular, que, foram recrutados 152 utentes entre os 0 e 24 meses. Com efeito, entre a nascença e os 18 meses de idade existe uma concentração de administração de vacinas: entre os dois e os seis meses são administradas vacinas com uma periodicidade mensal e após os seis meses de idade as administrações seguintes são aos 15 e depois aos 18 meses de idade.

É assim natural que haja uma concentração de recrutados com idade inferior a seis meses e picos aos 15 e 18 meses de idade, que são evidentes no gráfico 3.

Gráfico 3: Número de recrutados por idade (0-24 meses)



IV.2. DADOS DA VACINAÇÃO

IV.2.1. VACINAS ADMINISTRADAS

No total foram administradas 401 vacinas das quais 81,0% fazem parte do Programa Nacional de Vacinação (PNV). Além das vacinas constantes do PNV foram administradas vacinas PCV7, HepA/B, HPV e ROTA. Não foi recebido nenhum registo de utentes aos quais tenham sido administradas vacinas contra a febre tifóide, a gripe, a hepatite A, a encefalite da carraça, a encefalite japonesa, a cólera, a raiva, a febre amarela ou o herpes zóster. Com efeito, estas vacinas são administradas em antecipação de exposições ou períodos de risco numa frequência muito reduzida à excepção da vacina da gripe que não foi registada por ser de administração sazonal.

As vacinas simples mais administradas foram a MenC (68), a VHB (66), e a Td (55) do PNV e a PCV7 (50), que não consta do PNV. Por outro lado, a vacina conjugada mais administrada foi a DTP_aHibVIP (62). Note-se que de acordo com o calendário de vacinação quando um utente toma uma dose de DTP_aHib ou DTP_aVIP já tomou 3 doses de DTP_aHibVIP e de facto, as proporções destas vacinas registadas na base de dados aproximam-se dessa relação 1 para 3: no caso da DTP_aHib (24 para 62 \approx 1,2 para 3) e no caso da DTP_aVIP (13 para 62 \approx 0,63 para 3).

Tabela 15: Vacinas administradas, por tipo e lote

Tipo de Vacina	Lote	N.º Administrações	Total
BCG	<i>DESCONHECIDO</i>	2	Total 2
MenC	VNS1A03C; VNS1A03A;	1	
	VNS1A03B		
	VNS1F02D	1	
	VNS1F06D	1	
	VNS1F07B	5	
	VNS1G03C	16	
	VNS1G09A	11	
	XA0012AB	3	
	XA0013A	24	
	<i>DESCONHECIDO</i>	6	Total 68
Td	AC12B015FA	1	
	AC12B016	4	
	AC12B016DA e AC12B016FA	1	
	AC12B017	26	
	AC12B017EF	5	
	AC12B017KB	18	Total 55
VASPR	NE26340/0734F	2	
	NF30710/0131U	5	
	NF51200/0324U	8	
	NF51210/0325U	13	
	NG07900/0133U	4	
	<i>DESCONHECIDO</i>	1	Total 33
VHB	AHBVB062AA	1	
	AHBVB161CD	4	
	AHBVB256BD	2	
	AHBVB265AH	1	
	AHBVB327AB	30	
	AHBVB338AA	3	
	AHBVB347AM	18	
	AHBVB376AB	1	
	<i>DESCONHECIDO</i>	6	Total 66
VIP	A1137	2	Total 2
DTP _a HibVIP	A20CA286A	3	
	A20CA333A	26	
	B2023	27	
	<i>DESCONHECIDO</i>	6	Total 62
DTP _a Hib	A14CA055A	23	
	<i>DESCONHECIDO</i>	1	Total 24
DTP _a VIP	A0464	12	
	A0541	1	Total 13
PCV7	26671 (B54030A)	2	
	26714 (B54030C)	2	
	27557 (B47427D)	8	

	28294 (B70140E)	38	Total 50
ROTA	A41CA386A	3	
	A41CA507A	1	
	A70CA550A	1	
	0994U/0657658	2	Total 7
HepA/B	AHABB079AE	1	
	AHABB094BH	1	
	AHABB102CD	1	
	AHAVB155BD	1	Total 4
HPV	NG08220/1358F	2	
	NE20820 / 0470F	1	
	NF12390/1340F	4	
	DESCONHECIDO	8	Total 15
	Total	401	

Do exposto anteriormente se entende que na base de dados haja mais registos referentes às vacinas mais frequentemente administradas de acordo com o PNV.

Contudo também deve ser considerado, a este respeito que nas vacinas conjugadas administram-se um conjunto de componentes. Tome-se o caso anterior: em cada registo de DTP_aHib e DTP_aVIP terão sido administradas anteriormente 3 doses de DTP_aHibVIP. No entanto no total são administradas 5 doses DTP_a, e quatro doses de Hib e VIP. Daqui decorre que cada componente deve ainda ser considerado individualmente (tabela 15).

Tabela 16: Número de doses de vacinas de acordo com o calendário de vacinação e frequência de cada componente administrado

Vacina	Número de administrações	N.º de componentes administrados
BCG	1	2
DTP _a	5	98
Hib	4	86
VIP	4	76
MenC	3	68
Td	Variável	55
VASPR	2	33
VHB	3	66

Reagrupando as vacinas por componentes verificamos que, embora a MenC seja a vacina simples mais administrada (n=68), ao considerarmos individualmente cada componente, a componente DTP_a das vacinas conjugadas, é a mais administrada com 98 doses.

Ao analisar a administração das vacinas importa diferenciar as vacinas simples das conjugadas e a administração simples e múltipla. Foram efectuadas 135 administrações simples que podem incluir vacinas simples e conjugadas. Por outro lado a 123 utentes (47,6%) foram efectuadas administrações múltiplas.

Em média foram administradas 1,6 vacinas por utente. O maior número de vacinas administradas concomitante foi de cinco vacinas (tabela 16).

Constatamos que, dentro do esperado, há medida que aumentam o número de administrações, aumenta a proporção de crianças.

Importa ainda destacar que, entre os utentes crianças, foram administradas duas vacinas concomitantemente a metade.

Tabela 17: Vacinas administradas concomitantemente

N.º de vacinas administradas concomitantemente	N.º de utentes	Proporção de crianças	Frequência de utentes crianças
1	135 (52,3%)	57,8%	78/188 (41,5%)
2	107 (41,5%)	87,8%	94/188 (50,0%)
3	13 (5,0%)	100%	13/188 (6,9%)
4	2 (0,8%)	100%	2/188 (1,1%)
5	1 (0,4%)	100%	1/188 (0,5%)

IV.2.3. EXPOSIÇÃO PRÉVIA

Em relação aos utentes vacinados com vacinas do PNV, 130 (40,1%) foram expostos pela primeira vez a pelo menos uma das vacinas administradas.

Note-se, em particular que em relação à vacina Td o número de utentes com primeira exposição é 12,5 vezes inferior ao número de utentes com exposição prévia, o que é consistente com o facto de se administrarem doses de reforço desta vacina a cada dez anos após os 10/13 anos, pelo que é natural existir uma maior concentração de utentes vacinados já com exposição prévia. Quanto à DTP_aHib, não se verificou nenhuma primeira exposição. Com efeito a quarta dose de DTP_a e Hib é administrada aos 18 meses. Aos 2, 4 e 6 meses é administrado DTP_aHibVIP, pelo que a vacina conjugada DTP_aHib é sempre administrada a indivíduos previamente expostos a estes

componentes. Seguindo o mesmo raciocínio seria de esperar que à DTP_aVIP também só existissem utentes com exposição prévia, no entanto existe um registo de primeira administração a um utente, que consideramos tratar-se de um lapso.

Tabela 18: Utentes com primeira exposição a vacinas e exposição prévia

Vacina	(a) N.º de utentes com exposição prévia	(b) N.º de utentes com primeira exposição	Razão (a/b)
MenC	34	29	1,172
Td	50	4	12,50
VASPR	13	19	0,684
VHB	4	57	0,070
VIP	2	0	-
DTP _a HibVIP	38	20	1,900
DTP _a Hib	22	0	-
DTP _a VIP	9	1	9,000
BCG	0	0	-
Hib	0	0	-

IV.2.4. LOTES

Através do diário de registo foi recolhida informação acerca dos lotes de vacinas administradas. Em alguns casos, existe indicação de mais que um sublote (ex: VNS1A03A; VNS1A03B; VNS1A03C).

Note-se que como a informação de lote serve para a análise de problemas de qualidade, através da identificação de clusters de reacções adversas semelhantes a um mesmo lote, é importante ter a referência dos sublotes.

Em 30 vacinas administradas (7,5%) não foram identificados os lotes.

IV.3. INFORMAÇÃO NÃO DISPONIBILIZADA

Os dados ausentes da informação recolhida no momento do recrutamento não foram significativos (<10%). Todos os destacáveis recebidos tinham pelo menos um identificador da vacina administrada. O dado que mais frequentemente não foi preenchido foi o lote (7,5%).

Note-se que para este cálculo, bem como para a dose, a proporção é calculada em relação ao número de administrações, pois a cada utente pode ser administrada mais que uma vacina.

Tabela 19: Informação não preenchida no diário de registo

Variável	Número de utentes sem informação	Proporção
Data Nascimento	11	4,3% (11/258)
Sexo	2	0,8% (2/258)
Lote	30	7,5% (30/401)
Dose	18	4,5% (30/401)
Data	2	0,8% (2/258)

IV.4. DIÁRIOS DEVOLVIDOS

Dos 258 utentes recrutados foram devolvidos 119 diários de registo (46,1%), esta taxa de resposta aproxima-se da taxa de resposta considerada aceitável (50%).

A informação contida em 83 dos diários de registo (69,7%) era referente a utentes crianças.

Dos 117 utentes com informação acerca do género 52,1% eram do sexo masculino.

Tabela 20: Distribuição de diários de registo recebidos por grupo etário

Grupo etário	Número de diários recebidos
0-4	67 (58,8%)
5-15	16 (14,0%)
16-25	9 (7,9%)
26-35	7 (6,1%)
36-45	7 (6,1%)
46-55	5 (4,4%)
56-65	3 (2,6%)
≥ 65	0 (0,0%)

Uma das possíveis limitações do método, identificadas no início do projecto é a existência de heterogeneidade significativa em relação às características dos utentes que não devolvem o diário de registo, especificamente no caso de preenchimento do diário de registo pelos prestadores de cuidados e sexo do recrutado.

No entanto não se registou uma diferença estatisticamente significativa em relação a estas variáveis.

Tabela 21: Análise de independência de variáveis seleccionadas

Variáveis	Valor de p (Teste de χ^2)
Idade	0,259
Sexo	0,304

IV.4.1. VACINAS ADMINISTRADAS

Aos 119 utentes que devolveram o diário de registo foram administradas 183 vacinas (tabela 22), o que corresponde em média a 1,5 vacinas por utente. As vacinas administradas aos utentes que responderam parecem manter as mesmas proporções que as vacinas administradas globalmente aos recrutados: a MenC, a Td e a VHB foram as vacinas simples do PNV mais administradas, a PCV7 foi a vacina simples não pertencente ao PNV mais administrada e as proporções entre o número de vacinas DTP_aHib/DTP_aVIP e a DTP_aHibVIP é semelhante, 0,8 para 3 e 0,7 para 3, respectivamente.

Tabela 22: Vacinas por tipo e lote dos utentes que devolveram o diário de registo

Tipo de Vacina	Lote	N.º Administrações	Total
MenC	VNS1F07B	2	Total 31
	VNS1G03C	8	
	VNS1G09A	6	
	XA0013A	15	
Td	AC12B016	4	Total 30
	AC12B017	26	
VASPR	NE26340/0734F	1	
	NF30710/0131U	4	
	NF51200/0324U	5	
	NF51210/0325U	4	
VHB	NG07900/0133U	3	Total 17
	AHBVB161CD	3	
	AHBVB265AH	1	
	AHBVB327AB	11	
	AHBVB338AA	3	
	AHBVB347AM	11	
	AHBVB376AB	1	
	<i>DESCONHECIDO</i>	1	
VIP	A1137	1	Total 1
DTP _a HIBVIP	A20CA286A	1	Total 27
	A20CA333A	14	
	B2023	10	
	<i>DESCONHECIDO</i>	1	
DTP _a HIB	A14CA055A	8	Total 8
DTP _a VIP	A0464	6	Total 7
	A0541	1	
PCV7	26671 (B54030A)	1	Total 26
	27557 (B47427D)	4	
	28294 (B70140E)	21	

ROTA	A41CA507A	1	Total 2
	0994U/0657658	1	
Hep A/B	AHABB102CD	1	Total 2
	AHABB079AE	1	
HPV	NF12390/1340F	1	Total 2
	NG08220/1358F	1	
Total		183	

IV.4.2. ANTECEDENTES

Dos 119 utentes que responderam, 25 utentes (21,0%) declararam ter antecedentes ou ter efectuado uma cirurgia prévia. Destes 40% referem antecedentes alérgicos.

Dos utentes que referiram ter antecedentes 9 eram referentes a crianças. Destas, 5 crianças têm antecedentes alérgicos (asma e rinite), uma tem bronquite, uma tem bronquiolite e uma tem uma infecção concomitante.

Dois utentes incluíram informação que não se enquadrava em nenhum campo do diário de registo.

Num caso um prestador de cuidados refere que a criança tinha sido circuncizada, noutro caso uma utente a quem foi administrada uma VASPR afirma estar grávida.

Em relação a este último caso a utente indicou estar no segundo mês de gestação (19 semanas) na altura da vacinação.

É de referir que, de acordo com o PNV a administração de VASPR é contra-indicada na grávida, no entanto quando há indicação para vacinar esta deve ser efectuada no segundo ou terceiro trimestre de gravidez.

De acordo com os procedimentos de vigilância, e dentro dos princípios orientadores de um projecto de vigilância como este o caso foi relatado dentro do Sistema Nacional de Farmacovigilância e a grávida será acompanhada até término da gravidez.

Tabela 23: Antecedentes *clínicos* reportados pelos utentes

Tipo de Antecedentes	N.º de utentes que refere	Nº de sintomas referidos	Tipo de sintoma	Frequência
Antecedentes alérgicos	10	12	Rinite	5
			Eczema	1
			Asma	2
			Febre dos Fenos	1
			Alergia	2
			Dermatite Seborreica	1
Antecedentes Doenças Crónicas	6	6	Fibrilhação Auricular	1
			Carcinoma Mamário	1
			Taquicardia	1
			Hipotiroidismo	1
			Diabetes	1
			Bronquite	1
Cirurgia	2	2	Tireoidectomia	1
			Otorrino (Não especificado)	1
Outros Antecedentes	7	8	Cálculos Renais	1
			Refluxo	1
			Osteopénia	1
			Osteoporose	1
			Bronquiolite	1
			Infecção respiratória actual	1

IV.4.3. MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

Dos 119 utentes, 48 (40%) referem tomar medicamentos concomitantes. Dos 48 utentes apenas 17 afirmam ter doenças concomitantes enquanto 31 referem não ter doenças concomitantes embora indiquem que medicamentos estão ou estavam a tomar. Podem existir duas explicações para este fenómeno. Em primeiro lugar a questão acerca dos medicamentos concomitantes é “Tomou medicamentos nos últimos três meses?”. Assim, caso o utente tenha tomado um medicamento para uma afecção nos últimos três meses, afecção essa que possa ter evoluído para cura nesse intervalo de tempo, deverá registar essa medicação. Por outro lado, medicamentos de toma ocasional, conforme necessário, para sintomas ligeiros e auto-limitados, como cefaleias, ou febre, poderão ser registados como toma concomitante mas poderão não ser considerados no registo de doenças ou sintomas prévios.

Dos 21 utentes que afirmam ter doenças concomitantes, 4 referem não tomar medicamentos.

Dos que tomam medicamentos 35 são crianças, destas apenas 9 referiram ter antecedentes.

No total dos utentes que afirmam tomar medicamentos concomitantes foram referidos 86 medicamentos. Destes 59 (68,6%) foram administrados a crianças.

Tabela 24: Medicamentos concomitantes por subgrupo farmacoterapêutico

Grupo Farmacoterapêutico	Subgrupo Farmacoterapêutico	Freq. Adulto	Freq. Criança
Grupo 1 — Medicamentos anti-infecciosos	1.1 — Antibacterianos	0	10
	1.2 — Antifúngicos	0	2
Grupo 2 — Sistema nervoso central	2.1 — Anestésicos gerais	1	0
	2.8 — Estimulantes inespecíficos do sistema nervoso central	0	1
	2.9 — Psicofármacos	3	1
	2.10 — Analgésicos e antipiréticos	1	8
Grupo 3 — Aparelho cardiovascular	3.4 — Anti-hipertensores	3	0
	3.6 — Venotrópicos	1	0
	3.7 — Antidislipidémicos	3	0
Grupo 4 — Sangue	4.3 — Anticoagulantes e antitrombóticos	1	0
Grupo 5 — Aparelho respiratório	5.1 — Antiasmáticos e broncodilatadores	1	11
	5.2 — Antitússicos e expectorantes	0	1
Grupo 6 — Aparelho digestivo	6.3 — Modificadores da motilidade gastrointestinal	1	1
	6.4 — Antiespasmódicos	0	1
Grupo 8 — Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas	8.2 — Corticosteróides	0	3
	8.3 — Hormonas da tiróide e antitiroideus	2	0
	8.4 — Insulinas, antidiabéticos orais e glucagom	2	0
	8.5 — Hormonas sexuais	3	0
Grupo 9 — Aparelho locomotor	9.1 — Anti-inflamatórios não esteróides	0	3
	9.3 — Medicamentos usados para o tratamento da gota	1	0
	9.4 — Medicamentos para tratamento da artrose	1	0
	9.5 — Enzimas anti-inflamatórias	0	1
	9.6 — Medicamentos que actuam no osso e no metabolismo do cálcio	0	2
Grupo 10 — Medicação antialérgica	10.1 — Anti-histamínicos	0	5
Grupo 11 — Nutrição	11.1 — Nutrição entérica	0	3
Grupo 13 — Medicamentos usados em afecções cutâneas	13.5 — Corticosteroides de aplicação tópica	0	1
Grupo 14 — Medicamentos usados em afecções otorrinolaringológicas	14.1 — Produtos para aplicação nasal	1	2
Grupo 15 — Medicamentos	15.2 — Anti-inflamatórios	0	1

usados em afecções oculares			
Grupo 16 — Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores	16.2 — Hormonas e anti-hormonas	1	0
	Total	27	59
	Desconhecido	1	0
	Fitoterapêutico	0	1
	Caducado*	0	1

*Medicamento indicado no portal do INFARMED I.P. como estando caducado

Note-se que, como é esperado, os adultos tomam mais medicamentos para doenças crónicas enquanto as crianças tomam mais anti-infecciosos, anti-inflamatórios, antipiréticos, antiasmáticos broncodilatadores e expectorantes.

IV.5. EVENTOS RELATADOS

De 119 utentes, 51 (42,8%) afirmam ter tido pelo menos um sinal ou sintoma na sequência da vacinação. Como a cada utente pode ter sido administrado uma ou mais vacinas simples ou conjugadas, importa considerar as combinações possíveis.

Efectuando essa análise a Td parece destacar-se pelo número de utentes que referiram a ocorrência de pelo menos um sinal ou sintoma (17). No entanto o quadro retrata uma variedade de administrações que torna difícil a análise.

Note-se a este respeito que, por exemplo, a componente DTP_a de uma vacina está presente em três vacinas conjugadas e sete administrações múltiplas.

Tabela 25: Frequência de utentes que reporta sintomas associados à administração de vacinas e combinações

Vacina	Total combinações	Ocorrência de sintomas
DTP _a Hib	1	0 (0,0%)
DTP _a Hib/PV7	7	3 (42,9%)
DTP _a HibVIP	2	2 (100,0%)
DTP _a HibVIP/PV7	3	1 (33,3%)
DTP _a HibVIP/ROTA	1	0 (0,0%)
DTP _a VIP	1	1 (100,0%)
HEPA/B	2	1 (50,0%)
HPV	2	1 (50,0%)
MenC	11	3 (27,3%)
MenC/PV7	6	0 (0,0%)
MenC/PV7/ROTA	1	0 (0,0%)
MenC/VASPR	10	5 (50,0%)

MenC/VHB	2	1 (50,0%)
MenC/VIP	1	0 (0,0%)
PV7	7	3 (42,8%)
Td	27	17 (63,0%)
Td/VHB	3	2 (66,7%)
VASPR/DTP _a Hib/DTP _a VIP	1	1 (100%)
VASPR/DTP _a VIP	5	2 (40,0%)
VASPR/VHB	1	0 (0,0%)
VHB	5	0 (0,0%)
VHB/DTP _a HibVIP	18	7 (38,9%)
VHB/DTP _a HibVIP/PV7	2	1 (50%)
Total		51

Em relação ao número de administrações é de realçar que entre os utentes que devolveram o diário de registo, foram efectuadas no máximo três administrações de vacinas concomitantemente.

Dos 119 utentes, 61 (51,3%) efectuaram mais que uma administração. Destes apenas 23 (37,7%) referiram ter sentido algum tipo de sintomas. Não foi identificada relação estatística entre o número de administrações e a ocorrência de sintomas.

A análise da administração de vacinas concomitantes (administração simples ou múltipla) não identificou uma relação estatisticamente significativa.

Podemos então afirmar que este estudo não identificou nenhuma relação entre a ocorrência de qualquer tipo de sintoma e o número de administrações de vacinas ou a administração de múltiplos componentes, o que está de acordo com os artigos consultados.

IV.5.1. COMPONENTES

Considere-se a administração de vacinas múltiplas ou de uma vacina conjugada, por exemplo a DTP_aHibVIP, o agente causal de uma reacção adversa que ocorra pode ser o conjunto dos componentes ou qualquer um deles individualmente (DTP_a, Hib, VIP), cada componente pode por isso ser considerado separadamente (tabela 26). Neste caso deve ser efectuado uma nota prévia.

A tabela retrata a possibilidade de cada componente ter individualmente causado uma sintomatologia, independentemente do tipo de sintomatologia, não considerando a hipótese de outro componente, ou a combinação ter sido o agente causal.

Tabela 26: Frequência de ocorrências reportadas por número de componentes administrado

Componentes	Nº de utentes que relataram sintomas a cada componente	Nº de componentes administrado	%
DTP _a	18	41	43,9
HepA/B	1	2	50,0
Hib	15	35	42,9
HPV	1	2	50,0
MenC	9	31	29,0
PCV7	8	26	30,8
ROTA	0	2	0,0
Td	19	30	63,3
VASPR	8	17	47,0
VHB	11	31	35,5
VIP	15	34	44,1

Na tabela 25 é difícil analisar a MenC e a VASPR, dado que são administradas em diversas combinações diferentes. A análise componente a componente indica uma maior número de ocorrências associado à administração da VASPR do que à MenC.

Por outro lado, note-se que para os componentes DTP_a, Hib e VIP a frequência de ocorrências é semelhante, respectivamente 43,9%, 42,9% e 44,1%, o que não permite destacar nenhum componente em particular.

IV.5.2. SINAIS E SINTOMAS REPORTADOS

Ao analisar os sinais e sintomas reportados é necessário levar em consideração dois aspectos: (1) a descrição dos sinais e sintomas solicitados aos utentes corresponde a eventos que ocorreram após a administração da vacina (i.e. em que existe uma associação temporal); e (2) os sinais e sintomas reportados são auto-reportados, não são validados por clínicos e não são alvo de imputação de causalidade.

Assim, foram reportados no total 87 sinais e sintomas que ocorreram a 51 utentes após a administração da vacina, codificados e apresentados na tabela 26.

Dos 87 sintomas referidos, 40 são eventos adversos locais (46,0%). No total os eventos adversos locais e a febre constituem 64,4% dos sintomas referidos.

Como se pode verificar na tabela, os sintomas mais referidos constituem eventos adversos não graves e frequentes.

Tabela 27: Frequência de sinais e sintomas reportados, codificados em MedDRA v.10.0 em LLT e HLT

Sintoma (MedDRA LLT)	Sintoma (MedDRA HLT)	Frequência	Proporção
Agitation	Anxiety symptoms	2	2,3%
Appetite lost	Appetite disorders	1	1,1%
Blistering of mouth	Oral soft tissue signs and symptoms	1	1,1%
Burning sensation	Paraesthesias and dysaesthesias	1	1,1%
Cold	Upper respiratory tract infections	1	1,1%
Concomitant disease aggravated	General signs and symptoms NEC	1	1,1%
Coughing	Coughing and associated symptoms	1	1,1%
Crying	Emotional and mood disturbances NEC	3	3,4%
Diarrhoea	Diarrhoea (excl infective)	2	2,3%
Dizziness	Circulatory collapse and shock	1	1,1%
Fever	Febrile disorders	16	18,4%
Generally unwell	General signs and symptoms NEC	3	3,4%
Haematoma	Haemorrhages NEC	1	1,1%
Haemorrhoids	Haemorrhoids and gastrointestinal varices (excl oesophageal)	1	1,1%
Injection site burning	Injection and infusion site reactions	1	1,1%
Injection site haematoma	Injection and infusion site reactions	1	1,1%
Injection site nodule	Injection and infusion site reactions	4	4,6%
Injection site pain	Injection and infusion site reactions	19	21,8%
Injection site pruritus	Injection and infusion site reactions	1	1,1%
Injection site redness	Injection and infusion site reactions	2	2,3%
Injection site swelling	Injection and infusion site reactions	10	11,5%
Injection site tenderness	Injection and infusion site reactions	2	2,3%
Irritability	General signs and symptoms NEC	1	1,1%
Lethargy	Asthenic conditions	1	1,1%
Otitis	Ear infections	1	1,1%
Sleepiness	Dyssomnias	2	2,3%
Sore throat	Upper respiratory tract signs and symptoms	2	2,3%
Vaccination adverse reaction	Non-site specific procedural complications	2	2,3%
Vomiting	Nausea and vomiting symptoms	3	3,4%

Considerando o mapa de sintomas reportados e combinações administradas, notamos, como seria de esperar uma dispersão dos sintomas e um número reduzido de ocorrências reportadas, o que torna a análise difícil. Ainda assim é de destacar alguns *clusters* de eventos, nomeadamente as contagens acima de três, pois, recorde-se, só a partir de três ou mais contagens é possível efectuar o *data-mining* com uma das metodologias escolhidas.

Assim, destacamos a febre ocorrida à MenC/VASPR e os sintomas locais ocorridos à Td. Com efeito a Td destaca-se pela frequência de ocorrências notificadas (32), sendo que

destas, 22 (68,8%) correspondem a reacções adversas locais no local de injeção (injection site).

Tabela 28: Sintomas reportados por vacina e combinações

Sintoma MedDRA	DTP _a Hi b/PV7	DTP _a HibVIP	DTP _a HibVIP /PV7	DTP _a VIP	HEPA/B	HPV	MenC	MenC/ VASPR
Agitation							1	
Appetite lost								
Blistering of mouth								1
Burning sensation								
Cold								
Concomitant disease aggravated								
Coughing								
Crying								
Diarrhoea								1
Dizziness						1		
Fever	1	1	1				1	5
Generally unwell								
Haematoma								
Haemorrhoids								
Injection site burning								
Injection site haematoma								
Injection site nodule	1							
Injection site pain	1			1	1			
Injection site pruritus								
Injection site redness								1
Injection site swelling	1							
Injection site tenderness								
Irritability								
Lethargy	1							
Otitis								1
Sleepiness								
Sore throat								
Vaccination adverse reaction		1					1	
Vomiting								1
Total	5	2	1	1	1	1	3	10

Sintoma MedDRA	MenC/ VASPR	MenC/V HB	PCV7	Td	Td/ VHB	VASPR/D TP _a Hib/ DTP _a VIP	VASPR/ DTP _a VIP	VHB/ DTP _a HibV IP	VHB/ DTP _a HibV IP/PV7
Agitation			1						
Appetite lost								1	
Blistering of mouth	1								
Burning sensation				1					
Cold				1					
Concomitant disease aggravated			1						
Coughing							1		
Crying			1					2	
Diarrhoea	1		1						
Dizziness									
Fever	5			4		1	1		1
Generally unwell								3	
Haematoma								1	
Haemorrhoids				1					
Injection site burning				1					
Injection site haematoma				1					
Injection site nodule			1					2	
Injection site pain		1	1	10	2		1	1	
Injection site pruritus				1					
Injection site redness	1		1						
Injection site swelling				7				1	1
Injection site tenderness				2					
Irritability			1						
Lethargy									
Otitis	1								
Sleepiness				1				1	
Sore throat				1			1		
Vaccination adverse reaction									
Vomiting	1			1			1		
Total	10	1	8	32	2	1	5	12	2

Note-se que esta tabela permite fazer uma análise de combinações, mas só permite analisar isoladamente os casos em que não são administradas múltiplas vacinas. Nesta circunstância temos as vacinas: HepA/B; HPV; MenC; PCV7 e Td.

IV.5.3. PROPORÇÃO DE SINAIS E SINTOMAS NOS VACINADOS

O exposto acima refere-se à proporção de cada sintoma em relação a todos os sinais e sintomas referidos. Importa assim, identificar a proporção de ocorrência de sinais e sintomas nos vacinados que referiram pelo menos um sintoma no diário de registo.

Dos 51 utentes, 32 (62,7%) referem a ocorrência de pelo menos um evento adverso local.

A dor no local da injeção, em particular, foi referida por 19 utentes (37,2%). A inflamação no local de injeção foi referida por 10 participantes (19,6%).

Em relação aos eventos sistémicos, febre foi referida por 16 utentes (31,4%).

Quarenta e três participantes (84,3%) tiveram uma reacção adversa local ou febre.

Apenas 5 participantes (9,8%) tiveram uma reacção adversa local e febre.

Tabela 29: Proporção de participantes que tiveram sintomas

Sintoma (MedDRA LLT)	Proporção nos participantes que referiram sintomas (n=51)	Proporção nos participantes que devolveram o diário (n=119)
Injection Site Pain	37,2	15,9
Injection Site Swelling	19,6	8,4
Fever	31,4	13,4

IV.5.4. FREQUÊNCIA DE SINTOMAS POR TEMPO

Considerando o intervalo de tempo até a ocorrência dos sintomas referidos, verificamos que dos 69 sintomas para os quais temos registo de data de início, 43 (62,3%) ocorrem no dia de vacinação.

Tabela 30: Frequência de sintomas por tempo após administração

Tempo (dias)	Frequência
0	43 (62,3%)
1	14 (20,3%)
2	5 (7,2%)
6	1 (1,4%)
7	2 (2,9%)
15	4 (5,8%)

Note-se em particular o sintoma febre, que se concentra no início mas distribui-se ao longo do período de seguimento, o que vai ao encontro do perfil desta reacção adversa às vacinas.

Tabela 31: Frequência de ocorrência de sintomas durante o período de seguimento

Sintoma (MedDRA LLT)	Dias															
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Agitation	2															
Appetite lost	1															1
Blistering of mouth								1								
Burning sensation	1															
Cold		1														
Concomitant disease aggravated			1													
Coughing																
Crying	3															
Diarrhoea		1														
Dizziness	1															
Fever	7		3				1	1								1
Generally unwell	3															
Injection site haematoma	1															
Injection site nodule	1	1														
Injection site pain	11	6														
Injection site pruritus		1														
Injection site redness	1	1														
Injection site swelling	5	2														
Injection site tenderness	2															
Irritability	1															
Lethargy	1															
Sleepiness	2															
Sore throat		1														1
Vomiting			1													1

IV.5.5. DURAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS

Existem 62 registos do tempo de duração dos sintomas. Note-se que mais de metade, 54,8% dos sintomas referidos têm uma duração inferior a 12 horas. Dos 17 sintomas que duraram mais de 24 horas 52,9% (9) são reacções adversas locais.

Tabela 32: Frequência de duração de sintomas

Sintoma (MedDRA HLT)	<30 min	1 a 2H	2 a 12H	12 a 24H	Mais de 24H
Agitation		2	3		
Blistering of mouth					1
Burning sensation	1				
Cold					3
Concomitant disease aggravated		2	2		
Crying		2	2	3	
Diarrhoea		2	2		
Dizziness	1				
Fever		3	1		1
Generally unwell				4	
Injection site nodule				1	
Injection site pain	3		1		3
Injection site pruritus					3
Injection site swelling	1			3	3
Irritability		2	2		
Lethargy		1	1		
Sore throat					3

IV.5.6. GRAVIDADE DOS SINTOMAS

Em relação à gravidade auto-reportada quanto a sintomas ocorridos na sequência de vacinas administradas a adultos, note-se que 72,0% das 25 respostas registadas indica que foi um incómodo significativo.

Tabela 33: Gravidade auto-reportada

Escala de Gravidade	Frequência
Incómodo Ligeiro	6
Incómodo significativo mas não afectou actividades diárias	18
Suficientemente incómodo para afectar actividades diárias	1
Obrigou a uma consulta médica	0

Em relação à gravidade auto-reportada quanto a sintomas ocorridos na sequência de vacinas administradas a crianças, 60,5% referem ter sido um incómodo significativo mas que não afectou as actividades diárias.

Tabela 34: Gravidade auto-reportada

Escala de Gravidade	Frequência
Incómodo Ligeiro	16
Incómodo significativo mas não afectou actividades diárias	26
Suficientemente incómodo para afectar actividades diárias	1
Obrigou a uma consulta médica	0

IV.5.7. TRATAMENTOS EFECTUADOS

Dos quarenta e cinco utentes para os quais existe registo de tratamento, 15 (33,3%) refere não ter efectuado nenhum tipo de tratamento. Assim 66,7% dos utentes (30) fez um tratamento.

Dos que fizeram tratamento, 73,3% refere ter efectuado o tratamento sugerido pelo enfermeiro, o que ilustra a importância da informação fornecida pelo enfermeiro.

Após a codificação dos tratamentos sugeridos é possível verificar que em 46,7% (14/30) dos tratamentos foi administrado um analgésico/antipirético. Considerando que um participante fez profilaxia com analgésico/antipirético, o recurso a terapêuticas farmacológicas foi, no global de 50,0%.

Tabela 35: Frequência de ocorrências por tipo de tratamento efectuado

Quem indicou o tratamento	Frequência	Tipo	Frequência
Ninguém – Não fez nada	15	-	-
Indicado pelo médico	1	Tratamento com analgésicos/antipirético	1
Indicado pelo Enfermeiro	22	Tratamento com gelo	9
		Tratamento com analgésicos/antipirético	9
		Desconhecido	5
Por decisão própria	7	Tratamento com analgésicos/antipirético	4
		Tratamento com Venotrópicos	1
		Profilaxia com analgésicos/antipirético	1
		Desconhecido	1

É interessante notar que dos 22 utentes que responderam à questão 17 (77,3%) refere que os sintomas desapareceram, enquanto em cinco casos o tratamento não resultou numa recuperação no tempo de seguimento.

Tabela 36: Resultado terapêutico após tratamento efectuado

Tratamento	Sintomas desapareceram	Sintomas melhoraram mas não desapareceram totalmente	Sintomas mantiveram-se
Indicado pelo médico	1	0	0
Indicado pelo Enfermeiro	12	4	0
Por decisão própria	4	0	1

IV.5.8. CONSULTAS EFECTUADAS APÓS A VACINAÇÃO

Treze utentes efectuaram consultas após a vacinação, 10 das quais eram consultas de rotina, uma foi por inflamação dos brônquios, uma por otite, diarreia e febre e uma resultante dos sintomas que o utente teve após a vacinação.

O utente que fez consulta devido a sintomas após a vacinação era uma criança, com cinco anos que desenvolveu os sintomas quinze dias após a administração da vacina VASPR e DTP_aVIP, pelo que não foi efectuado nenhum tratamento durante o período de follow-up.

A utente que teve febre era uma criança de um ano que fez MenC e VASPR e que apresentou os sintomas no mesmo dia da vacinação.

O utente que teve bronquite era um doente adulto, de 51 anos que fez a administração de Td.

IV.6. CÁLCULO DE *PROPORTIONAL REPORTING RATIO* E *INFORMATION COMPONENT*

Foi efectuado o cálculo de PRR por LLT para todas as combinações Vacina-Evento com contagem superior a 3. Os critérios usados para geração de sinal de desproporção foram todos os referidos I.2.2.1.

Tabela 37: Cálculo de PRR

Vacina	Sintoma (MedDRA PT)	a≥3	PRR≥2	$\chi^2_{\text{Pearson}} \geq 4$	LI ₉₅ ≥1	p _{Yates} ≤0,05	SDR†
DTP _a HibVIP	Fever	Sim	1,9018	1,0146	0,5509	0,5663	-
	Generally unwell	Não	-	-	-	-	-
MenC	Fever	Sim	8,8750	15,587	2,4790	<0,010	Sim
PCV7	Fever	Sim	2,6625	2,1435	0,7080	0,3245	-
Td	Fever	Sim	1,1833	0,1148	0,4529	0,9969	-
	Injection site pain	Sim	6,1353	24,3128	2,8091	<0,010	Sim
	Injection site swelling	Sim	4,4917	15,353	2,3228	<0,010	Sim
VASPR	Fever	Não	-	-	-	-	-
VHB	Generally unwell	Não	-	-	-	-	-
	Injection site pain	Sim	2,3860	2,1831	0,7491	0,2843	-

†SDR: Signal of Disproportionate Reporting

Dez combinações apresentavam contagens superiores a 3. Em três casos não era cumprido o critério de a≥3 pelo que não foi possível efectuar os cálculos para estes casos. Em cinco casos o PRR era superior a 2, em três destes casos o χ^2_{Pearson} era maior que 4. Todos estes três casos deram origem a um sinal de desproporção. Na realidade, apesar de terem sido introduzidos mais dois critérios, todas as combinações que cumpriam os três primeiros critérios, cumpriam os restantes.

Foi ainda calculado o IC para todas as ocorrências (tabela 38), estando apenas representadas as combinações que geraram sinais e as combinações com contagem superior a três.

Tabela 38: Cálculo de IC

Vacina	Sintoma (MedDRA PT)	IC	IC-2SD	Sinal
DTP _a HibVIP	Fever	0,3893	-0,6566	-
	Generally unwell	1,4312	-0,1826	-
MenC	Fever	1,2877	0,2086	Sim
PCV7	Fever	0,5775	-0,5431	-
Td	Fever	0,0788	-0,7988	-
	Injection site pain	1,2692	0,4355	Sim
	Injection site swelling	1,2275	0,2190	Sim
VASPR	Fever	1,5775	0,4581	Sim
VHB	Generally unwell	1,4312	-0,1826	-
	Injection site pain	0,5495	-0,4639	-

Note-se que á semelhança do PRR foram obtidos os sinais para as combinações MenC.Fever, Td.Injection Site Pain e Td.Injection Site Swelling, contudo além destes,

através do IC foi obtido um sinal adicional referente à combinação VASPR.Fever. Esta diferença é referente ao facto de na tabela 2x2 para a combinação VASPR.Fever, uma contagem ser igual a 1, não cumprindo portanto o primeiro critério.

Assim, embora a IC tenha maior especificidade e o PRR maior sensibilidade, a utilização de bases de dados com número reduzido de eventos parece ser um bom indicador para o uso da IC como medida de sinal de desproporção aplicada à vigilância de vacinas.

IV.7. COMPARAÇÃO COM DADOS DA VAERS

Ao aplicar as estatísticas de análise de desproporção para gerar sinais na base de dados VAERS do ano de 2007 foi necessário efectuar uma conversão devido a diferenças de codificação de sintomas e vacinas. No entanto, esta conversão não foi possível em todos os casos pelo que a informação da vacina DTP_aHibVIP não foi considerada na análise.

Ao comparar os dados obtidos do cálculo do PRR e IC com os obtidos da base de dados VAERS do ano 2007, verifica-se que, nesta última, são gerados sinais para todas as combinações identificadas.

Tabela 39: Cálculo do PRR e IC na base de dados VAERS do ano 2007

Vacina	Sintoma (MedDRA PT)	PRR \geq 2	$\chi^2_{\text{Pearson}} \geq 4$	LI ₉₅ \geq 1	p _{Yates} \leq 0,05	IC-2SD
MEN (MenC)	Pyrexia (Fever)	7,3644	60,4591	4,0807	<0,010	1,7947
Td (=Td)	Pyrexia (Fever)	4,3486	144,947	3,3536	<0,010	1,7496
	Injection site pain	10,167	545,013	8,0177	<0,010	2,8229
	Injection site swelling	7,8195	376,138	6,1296	<0,010	2,4944
MMR (VASPR)	Pyrexia (Fever)	5,8538	1222,34	5,2526	<0,010	2,2200
HEP (VHB)	Malaise (Generally unwell)	4,4941	64,5833	3,0314	<0,010	1,7950
	Injection site pain	2,5113	47,3252	1,9182	<0,010	1,1383

É importante notar que, em relação aos sintomas auto-reportados neste projecto, todos eles estão descritos para as vacinas. De facto a geração de sinais para todas as combinações utilizando uma base de dados com mais de 20.000 registos era esperada por serem sintomas previamente descritos. Assim, o PRR e a IC devem ser aplicados

tendo em mente: (1) a detecção de diferentes frequências de ocorrência destes sintomas auto-reportados; (2) a detecção de clusters de reacções adversas consistentes com problemas de qualidade; (3) a detecção de outros sintomas adversos não descritos a vacinas recentemente introduzidas no mercado.

V. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A informação de segurança acerca de vacinas em Portugal, bem como nos países participantes e observadores da Agência Europeia de Avaliação do Medicamento resulta de Ensaio Clínicos e de relatos para Sistemas de Notificação Espontânea.

Apesar da especificidade da vigilância da segurança na administração das vacinas, só nalguns destes países existem Sistemas de Notificação Espontânea exclusivamente dedicados à Vigilância de Vacinas.

Ainda assim, existe um esforço de melhoria dos sistemas de vigilância passivos a nível europeu que resultou, numa primeira fase, no projecto *European research programme for improved vaccine safety surveillance* cujo objectivo foi explorar as limitações dos sistemas de vigilância passivos e desenvolver definições de caso para reacções adversas a vacinas.

Contudo, apesar de terem sido desenvolvidos alguns estudos observacionais ad-hoc de segurança após comercialização, até ao início deste estudo não existiam propostas de modelos de vigilância que englobassem simultaneamente um modelo de vigilância activa e a recolha de informação auto-declarada pelo utente vacinado ou seu prestador de cuidados de saúde.

No início deste projecto propusemo-nos a testar um método que incluía quatro componentes: a aplicação de uma metodologia de vigilância activa, a recolha de eventos adversos a vacinas, a recolha de dados auto-declarados pelos utentes e análise dos dados através de *data-mining*.

Colocando de parte uma análise custo-efectividade, a metodologia era viável se permitisse a recolha de informação de indicadores de problemas de segurança (denominados eventos).

À partida a aplicação desta metodologia estava sujeita a diversos viés alguns dos quais característicos de estudos de segurança após aprovação. Note-se a particularidade que neste tipo de estudos existe uma maior preocupação com a sensibilidade do que com a especificidade. Assim, é expectável que estes métodos identifiquem maior número de falsos positivos do que outros estudos epidemiológicos clássicos.

Considerando a sensibilidade deste projecto o problema do registo de falsos positivos parecia, à partida, mais significativo que noutros projectos, pois os dados recolhidos correspondiam a eventos e eram auto-declarados, sem confirmação clínica.

No entanto era também esperado que a distribuição dos falsos positivos e outros erros de registo fosse aleatória na base de dados pelo que a análise efectuada aplicando métodos qualitativos de geração de sinais a *data-mining* permitiu diminuir a o impacto deste potencial viés.

Em relação ao modelo de estudo é importante realçar que a utilização de uma coorte não controlada é um modelo habitual em estudos de segurança após comercialização. Recorde-se que este modelo tem mais relevância quando aplicado a estudos de segurança de vacinas, pois é amplamente acordado que, nomeadamente no caso das vacinas incluídas nos Programas Nacionais de Vacinação, com exposição quase universal, é extremamente difícil criar um grupo controlo e pode mesmo ser indesejável emparelhar vacinados com não vacinados pois as suas características são, por norma, significativamente diferentes das dos vacinados.

Algumas considerações prévias são necessárias acerca da aplicação deste modelo neste estudo:

- As vacinas em estudo eram várias e os potenciais eventos adversos eram diversos pelo que o erro na recolha deverá estar distribuído por todas as vacinas e pelos diferentes tipos de eventos de forma aleatória;
- A ocorrência de um evento adverso resultante da administração das vacinas é influenciada por um número reduzido de factores de risco, que estão mais associados a características genéticas, história clínica e farmacológica⁽¹³⁷⁾. As condicionantes sócio-económicos influenciam sobretudo o acesso a cuidados de saúde (p.ex: se faz ou não vacinação)⁽¹³⁸⁾.

É importante destacar que o objectivo deste estudo era testar a metodologia na geração de sinais (geração de hipóteses) e não a obtenção de medidas de risco clássicas. Com efeito cerca de 43% dos participantes que devolveram o questionário referem ter tido no mínimo um evento, no entanto, é possível que um dos factores que influenciou a não devolução do registo tenha sido a não ocorrência de um evento.

Assim pode existir uma sobre-estimação da frequência de ocorrência de determinadas reacções adversas, contudo o *data-mining* ao focar apenas os registos com eventos na base de dados permite que o método não perca capacidade de gerar sinais.

Para a geração de sinais basta, na realidade, ter informação das ocorrências de eventos adversos associados a cada vacina.

Os resultados do cálculo do PRR demonstram que com o número de registos que dispúnhamos, que era razoavelmente baixo, foi possível gerar sinais de desproporção estatística. A aplicação de critérios adicionais como o L_{95} , e o teste de significância usando o χ^2_{Yates} não pareceu aumentar a especificidade ou sensibilidade. O cálculo de PRR apresenta uma limitação óbvia: necessita de uma contagem superior ou igual a três em cada célula da tabela de contingência para o seu cálculo.

Por outro lado, o cálculo do IC, adoptado pela Organização Mundial de Saúde, permite reduzir o número de contagens em cada célula o que permitiu gerar um sinal adicional. Esta maior sensibilidade poderá ser útil em dois aspectos: na detecção de eventos mais raros e na geração de sinais mais precocemente (menor número de ocorrências até geração de sinais).

Em suma, parece-nos que a principal limitação na geração de sinais a partir desta base de dados é o número reduzido de registos, considerando a diversidade de vacinas e eventos.

Uma questão que se coloca é a potencialidade deste método poder ser aplicado em larga escala para obter um número de registos ideal para geração de sinais. Na realidade, não existe um número de registos considerado ideal para ser efectuado o *data-mining* aos dados e de facto, foi possível gerar sinais para reacções adversas conhecidas com apenas 51 registos.

No entanto, é possível determinar o número mínimo de diários de registo que seriam necessários distribuir para obter um número de registos com referência à ocorrência de pelo menos um sintoma. Entre 2001 e 2005 o Sistema Nacional de Farmacovigilância recebeu em média cerca de 1300 notificações por ano. Para obter 1300 respostas, considerando a taxa de resposta deste projecto, seria necessário distribuir 6500 diários. O que corresponde a dois períodos de estudo por ano em 65 Centros de Saúde (~17% dos Centros de Saúde Nacionais) com uma integração de 50 utentes por período de estudo (2 períodos de estudo * 65 Centros de Saúde * 50

diários). Note-se que as notificações do Sistema Nacional de Farmacovigilância incluem, em larga escala, outros medicamentos que não as vacinas pelo que, obter o mesmo número de registo corresponde de facto, a um aumento significativo da informação acerca de vacinas. Isto demonstra um enorme potencial da aplicação desta metodologia na recolha exaustiva de informação, em relação ao sistema actual.

No entanto, sem a aplicação em larga escala é difícil fazer considerações acerca da qualidade da informação em termos de grau de evidência e importância da evidência. Com efeito a Notificação Espontânea é uma ferramenta de indiscutível valor, que na hipótese da aplicação desta metodologia concomitantemente, o sistema de vigilância passivo poderia, potencialmente, recolher informação das poucas reacções adversas graves que ocorressem a utentes não integrados no estudo.

Note-se que, em relação à recolha da informação, os dados referentes ao utente e vacina estavam no destacável pelo que é possível alterá-lo facilmente incluindo outros campos sem necessidade de reimpressão de todo o diário de registo.

Existe ainda a possibilidade de dar origem a outras medidas de risco ou focar reacções adversas específicas readaptando o método para *self-controlled case study*, análise de intervalo de risco, *case-coverage* ou *nested case-control*.

Embora o objectivo deste trabalho não fosse registar a não adequação da terapêutica, nomeadamente a prescrição de vacinas a utentes com contra-indicações absolutas, fará sentido, no âmbito da avaliação da segurança, recolher essa informação em estudos futuros.

Quanto à informação prestada pelos utentes é necessário recordar que o que foi solicitado foi a identificação de eventos pelo que todas as alterações da saúde ou qualidade de vida do utente poderiam ser registadas. Numa primeira análise parece que uma das limitações deste projecto é a ausência de uma validação da informação reportada pelos utentes numa perspectiva clínica. Contudo, os dados a recolher à partida eram reacções adversas não graves, fáceis de identificar por leigos (reacções locais, febre, eritema) ou questões relacionadas com a qualidade de vida.

Confirmou-se que na vasta maioria os eventos reportados correspondiam a reacções adversas comuns e não graves. Por outro lado era ainda solicitada informação acerca de consultas médicas efectuadas e queixas associadas, permitindo incluir também esses problemas.

Note-se que embora a essa informação não esteja associado a um diagnóstico que permitisse alertar para problemas mais graves, em última análise caso a dita consulta fosse causada por uma reacção adversa grave à vacina, o clínico deveria efectuar uma notificação.

Assim apesar de ter sido utilizada informação de segurança obtida directamente de utentes, parece evidente que para eventos adversos comuns, auto-limitados, que correspondam a sinais ou sintomas óbvios para leigos, a informação obtida é suficiente para gerar sinais.

Pelo que foi exposto e pelos resultados apresentados podemos concluir que:

- A metodologia é exequível, e permite gerar um corpo de evidência suficiente para a geração de sinais tendo sido possível gerar quatro sinais.
- A utilização do *Information Component* como método de geração de sinais parece aumentar a eficiência científica pois permite reduzir o número de ocorrências até detecção de sinal;
- A informação reportada pelos utentes parece válida como indicador de sinais de reacções adversas comuns e não graves;
- Embora não tenha sido gerado nenhum sinal a eventos não esperados, este método permitiu recolher informação acerca de sinais e sintomas não habitualmente associados a reacções adversas a vacinas;
- Dos utentes que devolveram o diário de registo, cerca de 43% refere ter tido pelo menos um evento à vacina, esta frequência pode estar sobre-estimada, no entanto o método não perde a sua capacidade de gerar sinais.
- Os principais eventos adversos reportados foram eventos adversos locais e febre. Dos utentes que referiram pelo menos um evento, 62,7% teve um evento adverso no local de injeção, 31,4% teve febre e 84,3% teve um evento adverso local ou febre.
- A maioria dos sintomas ocorre no dia da vacinação (62,3%) e têm duração inferior a 12 horas (54,8%). Metade dos eventos adversos locais tem uma duração superior a 24 horas.

- Fizeram tratamento 66,7% dos participantes que referiram ter sintomas. Metade destes efectuou uma terapêutica farmacológica com analgésico/antipirético.
- Dos que fizeram tratamento, 73,3% refere ter efectuado o tratamento sugerido pelo enfermeiro, o que ilustra a importância da informação fornecida pelo enfermeiro.

Este projecto demonstrou a utilidade e exequibilidade da metodologia proposta. Podemos antever no futuro uma utilização vasta de uma metodologia deste tipo, com desenvolvimentos na área da tecnologia da informação, aplicação de desenhos de estudo adicionais, aplicação de novas áreas com influência directa na segurança das vacinas.

Com efeito, os campos de aplicação são vastos:

- Abordar questões relacionadas com a atitude do utente face à percepção do risco e a ocorrência de eventos adversos, ou seja, que eventos os utentes associam à administração de vacinas, que eventos são mais relevantes para o utente e quais são os cuidados de saúde que têm quando ocorre um evento adverso;
- Avaliar hipóteses de problemas de segurança geradas por outras metodologias;
- Efectuar estudos de análise de intervalo de risco;
- Executar estudos *Nested Case-Control* para identificação de factores de risco utilizando os participantes vacinados que apresentem sintomas;
- Efectuar estudos farmacogenómicos, sobretudo porque o local do recrutamento (centro de saúde) é ideal para a recolha de amostras biológicas;
- Constituir coortes, desde o nascimento, de utentes vacinados para avaliar resultados terapêuticos.
- Aplicar em campanhas de vacinação em massa, como por exemplo no cenário da vacinação em massa anti-SARS, para gerar sinais de forma rápida, nomeadamente a problemas de lote e outros problemas de qualidade.

VI. ÍNDICE DE TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

Tabela 1: Metodologias de Vigilância de Segurança de Medicamentos	3
Tabela 2: Tabela de contigência	8
Tabela 3: Medidas estatísticas de desproporção e critérios para geração de sinais	10
Tabela 4: Aplicação da tabela de contigência no cálculo da IC	12
Tabela 5: Desafios na Vacinovigilância	16
Tabela 6: Critérios de Imputação de Causalidade	21
Tabela 7: Número de Nados vivos e Taxa de mortalidade infantil em 2006	23
Tabela 8: Cálculo de número de mortes associadas temporalmente à administração de vacinas	23
Tabela 9: Definições de problemas relacionados com a vacinação	25
Tabela 10: Classificação de Erros de Operador	25
Tabela 11: Classificação de Reacções Adversas a Vacinas	26
Tabela 12: Frequência de reacções não graves a vacinas seleccionadas	28
Tabela 13: Frequência e tempo até ocorrência de reacções graves a vacinas seleccionadas	29
Tabela 14: Recrutamento por centro de saúde	47
Tabela 15: Vacinas administradas, por tipo e lote	51
Tabela 16: Número de doses de vacinas de acordo com o calendário de vacinação e frequência de cada componente administrado	52
Tabela 17: Vacinas administradas concomitantemente	53
Tabela 18: Utentes com primeira exposição a vacinas e exposição prévia	54
Tabela 19: Informação não preenchida no diário de registo	55
Tabela 20: Distribuição de diários de registo recebidos por grupo etário	55
Tabela 21: Análise de independência de variáveis seleccionadas	55
Tabela 22: Vacinas por tipo e lote dos utentes que devolveram o diário de registo	56
Tabela 23: Antecedentes <i>clínicos</i> reportados pelos utentes	58
Tabela 24: Medicamentos concomitantes por subgrupo farmacoterapêutico	59
Tabela 25: Frequência de utentes que reporta sintomas associados à administração de vacinas e combinações	60
Tabela 26: Frequência de ocorrências reportadas por número de componentes administrado	62
Tabela 27: Frequência de sinais e sintomas reportados, codificados em MedDRA v.10.0 em LLT e HLT	63
Tabela 28: Sintomas reportados por vacina e combinações	64
Tabela 29: Proporção de participantes que tiveram sintomas	66
Tabela 30: Frequência de sintomas por tempo após administração	66
Tabela 31: Frequência de ocorrência de sintomas durante o período de seguimento	67
Tabela 32: Frequência de duração de sintomas	68
Tabela 33: Gravidade auto-reportada	68
Tabela 34: Gravidade auto-reportada	69
Tabela 35: Frequência de ocorrências por tipo de tratamento efectuado	69
Tabela 36: Resultado terapêutico após tratamento efectuado	70
Tabela 37: Cálculo de PRR	71
Tabela 38: Cálculo de IC	71

Tabela 39: Cálculo do PRR e IC na base de dados VAERS do ano 2007	72
Gráfico 1: Distribuição de recrutados por dia, durante o período de recrutamento	48
Gráfico 2: Distribuição de utentes recrutados por grupo etário	49
Gráfico 3: Número de recrutados por idade (0-24 meses).....	50
Figura 1: Processo de geração de sinal	6

VII. BIBLIOGRAFIA

1. International Conference on H. ICH harmonised tripartite guideline for general considerations for clinical trials. London: EMEA; 2006.
2. Mann RD, Andrews EB, NetLibrary I. Pharmacovigilance. Chichester, West Sussex, England; Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons; 2002 [updated 2002 2002; cited]; Available from.
3. Amery WK. Why there is a need for pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999 Jan;8(1):61-4.
4. Baier D. Particular aspects of adverse event assessment in post marketing surveillance. *European Psychiatry.* 1998;13(3):164-70.
5. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ.* 2004 Jul 3;329(7456):44-7.
6. Hartmann K, Doser AK, Kuhn M. Postmarketing safety information: how useful are spontaneous reports? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999 Apr;8 Suppl 1:S65-71.
7. From the Food and Drug Administration - Interim Recommendations Issued for Patients Exposed to Fenfluramine and Dexfenfluramine . New Warning Information for Rezulin Labeling . Final Standards for Mammography Facilities Issued. *JAMA.* 1997;278(21):1728.
8. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet.* 1998;351(9110):1200-1.
9. World Health O, Monitoring WHOCCfID. The importance of pharmacovigilance. [Geneva]: World Health Organization : Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2002.
10. Waller PC, Lee EH. Responding to drug safety issues. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999 Dec;8(7):535-52.
11. Waller PC, Evans SJ. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003 Jan-Feb;12(1):17-29.
12. Gross R. Proactive surveillance symposium: the direction and needs of drug safety in the 21st century. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10:189-90.
13. Calmy A, Hirschel B, Cooper DA, Carr A. Clinical update: adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2007 Jul 7;370(9581):12-4.
14. Lindquist M. The need for definitions in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2007;30(10):825-30.
15. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, Gurwitz J, Andrade SE, Goodman M, et al. Contraindicated Use of Cisapride: Impact of Food and Drug Administration Regulatory Action. *JAMA.* 2000 December 20, 2000;284(23):3036-9.
16. Katz LY, Kozyrskyj AL, Prior HJ, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. *CMAJ.* 2008 Apr 8;178(8):1005-11.
17. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf.* 1999 Dec;21(6):429-47.
18. Clarke A, Deeks JJ, Shakir SA. An assessment of the publicly disseminated evidence of safety used in decisions to withdraw medicinal products from the UK and US markets. *Drug Saf.* 2006;29(2):175-81.
19. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJ, Aronson JK, et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol.* 1996 Oct;42(4):423-9.
20. Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J R Soc Med.* 1991 Jun;84(6):341-4.
21. Biriell C, Edwards IR. Reasons for reporting adverse drug reactions--some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997 Jan;6(1):21-6.
22. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Jan;51(1):81-6.

23. Hasford J, Goettler M, Munter KH, Muller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol*. 2002 Sep;55(9):945-50.
24. Souchet E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug related falls: a study in the French Pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 Jan;14(1):11-6.
25. Rawson NS, Pearce GL, Inman WH. Prescription-event monitoring: methodology and recent progress. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(5):509-22.
26. Mann RD. Prescription-event monitoring--recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Sep;46(3):195-201.
27. Mackay FJ. Post-marketing studies: the work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Saf*. 1998 Nov;19(5):343-53.
28. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1997 Jun;16(6):355-65.
29. Lindquist M, Edwards IR, Bate A, Fucik H, Nunes AM, Stahl M. From association to alert--a revised approach to international signal analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999 Apr;8 Suppl 1:S15-25.
30. Aronson JK, Hauben M. Anecdotes that provide definitive evidence. *BMJ*. 2006 Dec 16;333(7581):1267-9.
31. Strom BL, Kimmel SE. *Textbook of pharmacoepidemiology*. Chichester, West Sussex, England; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2006.
32. Dakui Li MLIRE. Evaluation of early signals of drug-induced stevens-johnson syndrome in the WHO ADR database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1992;1(1):11-8.
33. Guideline on the Use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System. (2006).
34. OPaSS C-. Data mining. U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research; [cited 16/04/2008]; Available from: <http://www.fda.gov/cder/offices/opass/datamining.htm>.
35. Hauben M. Signal detection in the pharmaceutical industry: integrating clinical and computational approaches. *Drug Saf*. 2007;30(7):627-30.
36. Strom BL, NetLibrary I. *Pharmacoepidemiology*. Chichester; New York: Wiley; 2000 [updated 2000 2000; cited]; 3rd Ed.: [Available from].
37. Orre R, Lansner A, Bate A, Lindquist M. Bayesian neural networks with confidence estimations applied to data mining. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2000;34(4):473-93.
38. Rolka H, Bracy D, Russell C, Fram D, Ball R. Using simulation to assess the sensitivity and specificity of a signal detection tool for multidimensional public health surveillance data. *Stat Med*. 2005 Feb 28;24(4):551-62.
39. Amery WK. Signal generation from spontaneous adverse event reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999 Mar;8(2):147-50.
40. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001 Oct-Nov;10(6):483-6.
41. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 Jan-Feb;11(1):3-10.
42. Roux E, Thiessard F, Fourrier A, Begaud B, Tubert-Bitter P. Evaluation of statistical association measures for the automatic signal generation in pharmacovigilance. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2005 Dec;9(4):518-27.
43. Bate A. The use of Bayesian confidence propagation neural network in pharmacovigilance. *UmeÅ*; 2003.
44. Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, Van Puijenbroek EP. The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf*. 2005 Sep;4(5):929-48.

45. Wilson CB, Marcuse EK. Vaccine safety--vaccine benefits: science and the public's perception. *Nat Rev Immunol*. 2001 Nov;1(2):160-5.
46. Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):1394-7.
47. Begg N. Media dents confidence in MMR vaccine. *BMJ*. 1998;316(7136):956.
48. Eldred BE, Dean AJ, McGuire TM, Nash AL. Vaccine components and constituents: responding to consumer concerns. *Med J Aust*. 2006 Feb 20;184(4):170-5.
49. Amanna I, Slifka MK. Public fear of vaccination: separating fact from fiction. *Viral Immunol*. 2005;18(2):307-15.
50. Gust DA, Strine TW, Maurice E, Smith P, Yusuf H, Wilkinson M, et al. Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):e16-22.
51. Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, Pallansch MA, Kew OM, Prevots DR, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA*. 2004 Oct 13;292(14):1696-701.
52. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet*. 1998 Jan 31;351(9099):356-61.
53. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):1097-102.
54. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):124-9.
55. Duclos P, Delo A, Aguado T, Bilous J, Birmingham M, Kieny MP, et al. Immunization safety priority project at the World Health Organization. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003 Jul;14(3):233-9.
56. Ehreth J. The global value of vaccination. *Vaccine*. 2003 Jan 30;21(7-8):596-600.
57. Lankinen KS, Pastila S, Kilpi T, Nohynek H, Makela PH, Olin P. Vaccinovigilance in Europe--need for timeliness, standardization and resources. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov;82(11):828-35.
58. Letourneau M, Wells G, Walop W, Duclos P. Improving global monitoring of vaccine safety: a quantitative analysis of adverse event reports in the WHO Adverse Reactions Database. *Vaccine*. 2008 Feb 26;26(9):1185-94.
59. Duclos P. A global perspective on vaccine safety. *Vaccine*. 2004 May 7;22(15-16):2059-63.
60. World Health O. Weekly epidemiological record. Geneva: WHO; 2003 [updated 2003; cited 12/06/2007]; Available from.
61. World Health O. Weekly epidemiological record. Geneva: WHO; 2005 [updated 2005; cited 12/06/2007]; Available from.
62. CIOMS. Vaccine Pharmacovigilance Definition. 2008 [updated 2008; cited 06/05/2008]; Available from: <http://www.cioms.ch/finalvpvdef.pdf>.
63. EMEA. European Medicines Agency: Action Plan to Further Progress the European Risk Management Strategy. London: EMEA; 2005.
64. EMEA. Concept paper for a Guideline on the conduct of Pharmacovigilance for Vaccines. In: CHMP, editor. London; 2005.
65. Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, Davis RL, Barlow WE, Thompson RS, et al. Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. The Vaccine Safety Datalink Team. *Pediatrics*. 1997 Jun;99(6):765-73.
66. Poland GA, Murray D, Bonilla-Guerrero R. New vaccine development. *BMJ*. 2002 Jun 1;324(7349):1315-9.
67. Bryant-Genevier M, O'Connell K, Ball R, Braun MM, McMahon A. Passive surveillance for generalized vaccinia in the United States using the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2006 Apr 24;24(17):3632-5.

68. Estatuto do Medicamento.
69. Smeeth L, Rodrigues LC, Hall AJ, Fombonne E, Smith PG. Evaluation of adverse effects of vaccines: the case-control approach. *Vaccine*. 2002 Jun 7;20(19-20):2611-7.
70. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among Infants Given an Oral Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med*. 2001 February 22, 2001;344(8):564-72.
71. Chen RT. Evaluation of vaccine safety after the events of 11 September 2001: role of cohort and case-control studies. *Vaccine*. 2004;22(15-16):2047-53.
72. Farrington CP. Control without separate controls: evaluation of vaccine safety using case-only methods. *Vaccine*. 2004 May 7;22(15-16):2064-70.
73. Farrington CP, Nash J, Miller E. Case series analysis of adverse reactions to vaccines: a comparative evaluation. *Am J Epidemiol*. 1996 Jun 1;143(11):1165-73.
74. Scheifele DW, Halperin SA. Immunization Monitoring Program, Active: a model of active surveillance of vaccine safety. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003 Jul;14(3):213-9.
75. Tatley MV, Kunac DL, McNicholas A, Zhou L, Ballantyne S, Ashton J, et al. The Intensive Vaccines Monitoring Programme (IVMP): An electronic system to monitor vaccine safety in New Zealand. *Vaccine*. 2008 Apr 1.
76. Glanz JM, McClure DL, Xu S, Hambidge SJ, Lee M, Kolczak MS, et al. Four different study designs to evaluate vaccine safety were equally validated with contrasting limitations. *J Clin Epidemiol*. 2006 Aug;59(8):808-18.
77. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med*. 2006 May 30;25(10):1768-97.
78. Farrington CP. Relative Incidence Estimation from Case Series for Vaccine Safety Evaluation. *Biometrics*. 1995;51(1):228-35.
79. Postila V, Kilpi T. Use of vaccine surveillance data in the evaluation of safety of vaccines. *Vaccine*. 2004 May 7;22(15-16):2076-9.
80. van Grootheest K, de Jong-van den Berg L. Patients' role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2004;3(4):363-8.
81. Juliet M, Foster TvdM, Manfred Caesar, Philip Hannaford. The use of questionnaires for measuring patient-reported side effects of drugs: its importance and methodological challenges. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(3):278-96.
82. Montgomery AA, Fahey T. How do patients' treatment preferences compare with those of clinicians? *Qual Saf Health Care*. 2001 September 1, 2001;10(90001):i39-43.
83. Golomb BA, McGraw JJ, Evans MA, Dimsdale JE. Physician Response to Patient Reports of Adverse Drug Effects: Implications For Patient-Targeted Adverse Effect Surveillance. *Drug Saf*. 2007;30:669-75.
84. Jarernsripornkul N, Krska J, Capps PAG, Richards RME, Lee A. Patient reporting of potential adverse drug reactions: a methodological study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002;53:318-25.
85. Pound P, Britten N, Morgan M, Yardley L, Pope C, Daker-White G, et al. Resisting medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine taking. *Social Science & Medicine*. 2005;61(1):133-55.
86. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *N Engl J Med*. 2003 April 17, 2003;348(16):1556-64.
87. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *The Lancet Oncology*. 2006;7(11):903-9.
88. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh Y-C, Beer TM. How Accurate Is Clinician Reporting of Chemotherapy Adverse Effects? A Comparison With Patient-Reported Symptoms From the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol*. 2004 September 1, 2004;22(17):3485-90.

89. Hammond IW, Rich DS, Gibbs TG. Effect of consumer reporting on signal detection: using disproportionality analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2007;6(6):705-12.
90. Reeves AL, McAuley JW, Moore JL, Capestany J. Medication use, self-reported drug allergies, and estimated medication cost in patients with epileptic versus nonepileptic seizures. *Journal of Epilepsy*. 1998;11(4):191-4.
91. Gomes E, Cardoso MF, Pra F, ccedil, Gomes L, Mari E, et al. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34:1597-601.
92. Wells TS, Leardmann CA, Smith TC, Smith B, Jacobson IG, Reed RJ, et al. Self-Reported Adverse Health Events Following Smallpox Vaccination in a Large Prospective Study of US Military Service Members. *Hum Vaccin*. 2007 Oct 29;4(2).
93. Padua CA, Cesar CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimaraes MD. Self-reported adverse reactions among patients initiating antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2007 Feb;11(1):20-6.
94. Isacson D, Johansson L, Bingefors K. Nationwide Survey of Subjectively Reported Adverse Drug Reactions in Sweden. *Ann Pharmacother*. 2008 March 1, 2008;42(3):347-53.
95. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(1):82-5.
96. Gordis L. *Epidemiology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.
97. WHO. WHO - Uppsala Monitoring Center. [cited 17/04/2008]; Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22682>.
98. Meyboom RH. Causality assessment revisited. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1998 Aug;7 Suppl 1:S63-5.
99. McPhillips H, Marcuse EK. Vaccine safety. *Curr Probl Pediatr*. 2001 Apr;31(4):91-121.
100. Nikaido T, Ishibashi K, Otani K, Yabuki S, Konno S, Mori S, et al. Mycobacterium bovis BCG vertebral osteomyelitis after intravesical BCG therapy, diagnosed by PCR-based genomic deletion analysis. *J Clin Microbiol*. 2007 Dec;45(12):4085-7.
101. Ellenberg SS, Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep*. 1997 Jan-Feb;112(1):10-20; discussion 1.
102. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):504-9.
103. DGS. Programa Nacional de Vacinação 2006. In: *Transmissíveis DdD*, editor. Lisboa: DGS; 2006.
104. INE. Portal do Instituto Nacional de Estatística. [28/02/2008; cited 16/04/2008]; Available from: www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0000597&Contexto=pi&selTab=tab0.
105. INE. Portal do Instituto Nacional de Estatística. [28/02/2008; cited 20/04/2008]; Available from: www.ine.pt/.
106. Unicef, World Health O. *Immunization summary 2006 : a statistical reference : data through 2004*. New York: UNICEF; 2006.
107. ONSA. *Do que mais se morre em Portugal: Principais causas de morte em Portugal de 1990 a 1999*. Lisboa: ONSA; 2003 [cited].
108. Mansoor O, Shin S, Maher C, World Health Organization. *Regional Office for the Western Pacific. Immunization F. Immunization safety surveillance : guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization*. Manila: World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific; 1999.
109. Wilson GS, editor. *The Hazards of Immunization*. London: The Athalone Press; 1967.

110. Kharabsheh S, Al-Otoum H, Clements J, Abbas A, Khuri-Bulos N, Belbesi A, et al. Mass psychogenic illness following tetanus-diphtheria toxoid vaccination in Jordan. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):764-70.
111. Clements CJ. Mass psychogenic illness after vaccination. *Drug Saf.* 2003;26(9):599-604.
112. Immunization Safety: How to address events allegedly attributable to vaccination or immunization? Washington: Pan American Health Organization; 2002 [cited].
113. Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002 Jul;13(3):205-14.
114. European Directorate for the Quality of M, Council of E. European pharmacopoeia, 6th edition. Strasbourg; London: Council of Europe ; Stationery Office [distributor]; 2007.
115. Pickering LK, American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious D. Red Book : 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics; 2006.
116. Roitt IM, Delves PJ. Roitt's essential immunology. Oxford, UK; Malden, MA: Blackwell Science; 2001.
117. Eneverri JL, Ranea S, Marin A. Reacciones adversas a vacunas. *Allergologia et Immunopathologia.* 2003;31:125-37.
118. Aguilar JC, Rodriguez EG. Vaccine adjuvants revisited. *Vaccine.* 2007 May 10;25(19):3752-62.
119. CHMP. Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use. London: EMEA; 2005.
120. Sesardic D, Dobbelaer R. European union regulatory developments for new vaccine adjuvants and delivery systems. *Vaccine.* 2004 Jun 23;22(19):2452-6.
121. Dellepiane N, Griffiths E, Milstien JB. New challenges in assuring vaccine quality. *Bull World Health Organ.* 2000;78(2):155-62.
122. Salisbury D, Ramsay M, Noakes K. Immunisation against infectious disease. London: TSO; 2006.
123. AHFS. AHFS Drug Information. MedicinesComplete; [cited 04/05/2008]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com/mc/>.
124. Hay WW, Stat!Ref, Teton Data S. Current pediatric diagnosis & treatment. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2007.
125. Infarmed. Infomed. Infarmed; [cited 05/05/2008]; Available from: <http://www.infarmed.pt/infomed>.
126. Ane Gedde-Dahl PHHS-NMBAGGAMH. Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(9):999-1005.
127. Jane Gidudu KK, Scott Halperin, Sandra Jo Hammer, Paul Heath, Bernard Hoet, Edward Rothstein, Frederick Varricchio, Anne Schuind, Wikke Walop. Local Reaction at or near the Injection Site: Case Definition and Guidelines for Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. Draft Guideline: The Brighton Collaboration.
128. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med.* 1966 Nov 17;275(20):1115-25.
129. Committee for Proprietary Medicinal P, Commission of the European C. Clinical safety data management : definitions and standards for expedited reporting: note for guidance. Commission of the European Communities; 1993.
130. Council for International Organizations of Medical Sciences. Working Group V. Current challenges in pharmacovigilance : pragmatic approaches. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2001.
131. CNRSMG. Draft chapters for the Guidelines on Non-randomised studies in Cochrane reviews. Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group 2001 [cited 18/06/2008]. Available from: <http://www.cochrane.dk/nrsmg/docs/chap2.pdf>.
132. Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *JAMA.* 1983 Apr 1;249(13):1743-5.

133. Machin D, NetLibrary I. Sample size tables for clinical studies. Oxford; Malden, Mass.: Blackwell Science; [1997; cited]; Available from.
134. Eypasch E, Lefering R, Kum CK, Troidl H. Probability of adverse events that have not yet occurred: a statistical reminder. *BMJ*. 1995 September 2, 1995;311(7005):619-20.
135. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care*. 2002 Aug;6(4):335-41.
136. MHRA. Patient Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions Working Group. 16/12/2004; London.
137. Andrews NJ. Statistical assessment of the association between vaccination and rare adverse events post-licensure. *Vaccine*. 2001;20(Supplement 1):S49-S53.
138. Fine PEM, Chen RT. Confounding in Studies of Adverse Reactions to Vaccines. *Am J Epidemiol*. 1992 July 15, 1992;136(2):121-35.

VIII. ANEXOS

ANEXO I: DIÁRIO DE REGISTO

ANEXO II: DOSSIER DISPONIBILIZADO AO CENTRO DE SAÚDE

ANEXO I: DIÁRIO DE REGISTO

A preencher pelo vacinado ou prestador de cuidados

Consentimento Informado

A vacina que acabou de tomar é segura.

Este Boletim serve para obter informação acerca de qualquer sinal, sintoma ou sensação que ocorra depois de tomar a vacina.

Esta informação vai permitir conhecer melhor esta vacina. Faz parte de um estudo que está a ser feito na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa com a colaboração da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, I.P. e que vai ter lugar em vários Centros de Saúde.

Ao aceitar participar neste estudo, aceita que seja recolhida informação acerca dos seus dados ou do seu(sua) filho(a), apenas neste Boletim e através de um contacto telefónico.

A informação recolhida é confidencial, isto quer dizer que não será divulgada nenhuma informação que o identifique.

Se não pretender participar, os seus cuidados de saúde não serão prejudicados.

Em qualquer momento pode desistir de participar no estudo sem qualquer consequência.

Se percebeu o objectivo do estudo e o que lhe é pedido e deseja participar, assine e date nos locais assinalados:

- Aceito participar no estudo: "Vigilância activa de eventos após vacinação".
- Aceito que o meu filho/a participe no estudo "Vigilância activa de eventos após vacinação".

Assinatura:

Data: / / (dia) (mês) (ano)

Telefone/telemóvel:

Melhor hora para contacto telefónico: H, nos dias (dia da semana)

A preencher pelo/a enfermeiro/a

Código da pessoa que foi vacinada

- 2 caracteres identificadores do Centro de Saúde
- 2 caracteres correspondente às duas primeiras letras do primeiro nome do doente
- 3 caracteres correspondente às três primeiras letras do último nome do doente

Dados Gerais

Dados da Pessoa Vacinada

1 Identificação

Nome:, (da pessoa vacinada)

Data de nascimento: / / (dia) (mês) (ano) Sexo: M F (marcar o que interessa)

Dados da Vacina

2 Acerca das vacinas administradas

Vacina	Lote	Data administração (dia) (mês) (hora)	N.º Dose
<input type="checkbox"/> BCG	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> DTP	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Hib	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> MenC	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Td/DT	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> VASPR	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> VHB	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> VIP	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> DTPaHibVIP	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> DTPaHib	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> DTPaVIP	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Outra	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Não PNV	Qual?(1)
<input type="checkbox"/> Combinadas	Qual?(2)

FAX: 217 971 339

A preencher pelo vacinado ou prestador de cuidados

Consentimento Informado

A vacina que acabou de tomar é segura.

Este Boletim serve para obter informação acerca de qualquer sinal, sintoma ou sensação que ocorra depois de tomar a vacina.

Esta informação vai permitir conhecer melhor esta vacina. Faz parte de um estudo que está a ser feito na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa com a colaboração da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, I.P. e que vai ter lugar em vários Centros de Saúde.

Ao aceitar participar neste estudo, aceita que seja recolhida informação acerca dos seus dados ou do seu(sua) filho(a), apenas neste Boletim e através de um contacto telefónico.

A informação recolhida é confidencial, isto quer dizer que não será divulgada nenhuma informação que o identifique.

Se não pretender participar, os seus cuidados de saúde não serão prejudicados.

Em qualquer momento pode desistir de participar no estudo sem qualquer consequência.

Se percebeu o objectivo do estudo e o que lhe é pedido e deseja participar, assine e date nos locais assinalados:

- Aceito participar no estudo: "Vigilância activa de eventos após vacinação".
- Aceito que o meu filho/a participe no estudo "Vigilância activa de eventos após vacinação".

Assinatura:.....

Data: LL LL LLLL
(dia) (mês) (ano)

Telefone/telemóvel: LLLLLLLLLL

Meio mais adequado para contacto telefónico: LL H, nos dias (dia da semana)
(hora)

Duplicado do Consentimento Informado

Por favor, guarde



Tratamentos

Tratamentos que fez depois da vacinação

6 Que tratamentos fez devido a sintomas que acha estarem relacionados com a vacinação?

6a O que fez para tratar os seus sintomas? (selecione quem lhe sugeriu ou se foi de sua iniciativa e diga qual foi, na linha correspondente)

- Nada, porque:
- Fez o que a enfermeira disse quando foi vacinado:
- Indicado pela enfermeira:
- Por sua decisão:
- Indicado pela Linha Saúde 24:
- Indicado pelo médico:
- Indicado pelo farmacêutico:
- Sugerido por outra pessoa:

6b O que sentiu após o tratamento que fez?

- Os sintomas desapareceram).....após o início do tratamento
(horas/dias)
- Os sintomas melhoraram mas não desapareceram totalmente
- Os sintomas mantiveram-se
- Os sintomas pioraram).....
(descreva o que aconteceu,)



Outros Dados

Consultas e Exames Laboratoriais

7 Consultas que fez.

7a Fez alguma consulta médica depois da vacinação: Sim Não

7b Era uma consulta de rotina
ou
Sim Não

Já tinha sido marcada antes da vacinação:

7c Se não, descreva quais eram as queixas que motivaram a consulta?



Código da pessoa que foi vacinada

ESTE CAMPO É
PREENCHIDO PELO
ENFERMEIRO

Código vacinado: L L L L L L L L L L



Instruções Preenchimento

- Este Boletim serve para escrever informação acerca de medicamentos que toma, doenças que tem e sinais e sintomas que sentiu após ter sido vacinado.
- No campo Sinais, Sintomas e Sensações poderá introduzir tudo o que sentiu, positivo ou negativo, após a toma da vacina e durante um período de **quinze dias**.
- No final de quinze dias, envie este Boletim para o Investigador Principal, Dr. Luís Correia Pinheiro, usando o Envelope fornecido, **mesmo que não tenha sentido nada**.
- Para aceder à sua informação pessoal ou contactar o Investigador Principal ligue para o telefone 217971340 ou 963897952, entre as 14H e as 20H ou utilize o portal www.vaceav.info.



Informação Médica

Doenças ou sintomas que tem

3 Informação médica da pessoa vacinada

Escreva as doenças que tem e sintomas que sente habitualmente. Inclua todas as doenças para as quais toma medicamentos diariamente.

Não tem doenças/sintomas anteriores à vacinação

Alergias (p.ex: asma, rinite, eczemas)

Doenças crónicas

Cirurgia ou internamento (nos últimos 30 dias - indique quando foi)

Outra informação



Medicamentos Medicamentos que toma habitualmente

4 Outros Medicamentos que a pessoa vacinada toma ou tomou

4a Tomou medicamentos nos últimos três meses: Sim Não

4b Se sim, qual ou quais?

Medicamento	Data início (dia) (mês) (ano)	Data fim (dia) (mês) (ano)	Como tomava?
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	
	_____	_____	

Sinais, Sintomas e Sensações

O que sentiu?

5 Após a vacinação, o que sentiu a pessoa que foi vacinada?

5a Teve algum sintoma que relacione com a vacinação: Sim Não

5b Se sim, descreva no quadro da página seguinte:

Indicação: No quadro na página seguinte escreva tudo o que sentiu, após ter sido vacinado, e que ache que foi causado pela vacina. Escreva o que sentiu por ordem de aparecimento. Se a pessoa que foi vacinada é seu/sua filha, escreva tudo que ele ou ela sentiu ou alterações no comportamento habitual.

O que sentiu?	Data (dia) (mês)	Hora	Quanto tempo durou? em minutos, horas ou dias

5c Como descreveria a gravidade dos seus sintomas?

- Foi um incómodo ligeiro
- Foi um incómodo significativo, mas que não afectou as actividades diárias
- Suficientemente incómodo para afectar as actividades diárias
- Obrigou a uma consulta médica, no dia _____ (dia) _____ (mês)

No caso de ser uma criança sem capacidade de explicar o que sente, indique o que aconteceu:

- Foi um incómodo ligeiro para a criança (p.ex: chorou mais que o habitual)
- Teve que dar os medicamentos contra dor e/ou febre
- Foi um incómodo significativo (p.ex: alguém teve que alterar o seu dia-a-dia para cuidar dela)
- Obrigou a uma consulta médica/com enfermeiro, no dia _____ (dia) _____ (mês)

ANEXO II: DOSSIER DISPONIBILIZADO AO CENTRO DE SAÚDE

PROJECTO VAEAV

Introdução

PROJECTO INFORMAÇÃO GERAL

Material distribuído	1 Dossier de Projecto 50 Boletins (com envelopes) Questionários para recusas 1 Instruções para recrutamento 1 Palavra Passe para portal do projecto www.vaeav.info 1 Listagem de contactos
---------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Como utilizar	<p>O dossier do projecto contém a informação relevante para auxiliar os profissionais de saúde na sua colaboração com o projecto.</p> <p>O dossier inclui a palavra passe para aceder à informação periódica que pode ser acedida no portal do projecto.</p> <p>O destacável que vem no boletim deverá ser enviado por fax para a unidade de investigação e subsequentemente guardado no dossier.</p> <p>Qualquer questão em relação ao projecto pode ser colocada ao investigador principal através dos contactos disponíveis na listagem de contactos.</p>
----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

PROJECTO VAEAV

Contactos

CONTACTOS
INFORMAÇÃO GERAL

TELEFONE 217971340

TELEMÓVEL 963897952

966557449 (se urgente)

E-MAIL lepinheiro@ff.ul.pt; l.correiapinheiro@gmail.com

FAX 217971339

PROJECTO VAEAV

Instruções para recrutamento e recolha de informação

PROCEDIMENTOS

SELECÇÃO DA AMOSTRA E PERÍODO DE RECRUTAMENTO

- Em relação ao tamanho da amostra (número de recrutados) o objectivo é cinquenta.
- Devem, no máximo, ser recrutados até dez pessoas por dia.
- Devem ser recrutados um número aproximadamente igual de pessoas de manhã e à tarde, durante no mínimo uma semana e no máximo três semanas.
- De preferência a selecção não deve ser concentrada num momento.

PROCEDIMENTOS

RECRUTAMENTO

1. Abordar o utente e apresentar o projecto.
2. Solicitar a colaboração do utente.
3. Explicar o objectivo do estudo e onde o utente poderá obter mais informação.
4. Explicar o funcionamento apresentando o boletim, (o utente leva o boletim de registo para casa e escreve tudo o que sente associado à vacina, positivo ou negativo, enviando para o investigador usando o envelope, ou entregando no Centro de Saúde).
5. Se o utente aceitar, solicitar o preenchimento do consentimento informado.
6. Registar a informação no destacável e na primeira página do boletim (código do vacinado).
7. Se o utente não aceitar questionar porquê e escrever na ficha anexa.
8. No final do dia enviar por fax os destacáveis preenchidos e assinados pelos utentes e arquivar de seguida no dossier.

CÓDIGO VACINADO

Os dois dígitos iniciais Alvalade (AL); Amadora (AM); Cascais (CS); Coração de Jesus (CJ); Lapa (LP); Marvila
do código são: (MA); Olivais (OL); Pontinha (PO); Queluz (QE); Sete Rios (SR).