

# Análise da Revisão Cochrane Corner: Vacina Contra Influenza para Prevenção de Doença Cardiovascular. Cochrane Database Syst Rev. 2015;5: CD005050.



## Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;5: CD005050.

Daniel CALDEIRA<sup>1,2,3</sup>, João COSTA<sup>1,2,4,5</sup>, António VAZ-CARNEIRO<sup>4,5</sup>  
Acta Med Port 2015 Jul-Aug;28(4):xxx-xxx

### RESUMO

A infecção por vírus *influenza* está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares. A revisão sistemática da Cochrane sobre este tema avaliou o potencial impacto da vacinação na prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares. A análise agregada de 4 ensaios clínicos controlados e aleatorizados, de moderada qualidade metodológica, com 1 682 doentes, mostrou uma redução de 55% no risco relativo de morte cardiovascular nos doentes com patologia coronária. No entanto, não se verificou a existência de evidência robusta para determinar o impacto da vacina na prevenção primária de eventos cardiovasculares. As orientações nacionais e internacionais para a vacinação contra o vírus Influenza em doentes com patologia coronária, são suportadas pelos dados desta revisão sistemática.

**Palavras-chave:** Doenças Cardiovasculares/prevenção e controlo; Revisões Sistemáticas; Vacinas contra Influenza.

### ABSTRACT

Influenza infections are associated to increased risk of cardiovascular events. The systematic review of Cochrane Collaboration evaluated the role of influenza vaccination on primary or secondary prevention of cardiovascular events. The meta-analysis of 4 randomized controlled trials with moderate quality, including 1 682 patients with coronary artery disease, showed a 55% risk reduction on cardiovascular mortality. Data evaluating the role of vaccination in primary cardiovascular prevention were not robust. Portuguese and international recommendations for influenza vaccination in patients with coronary artery disease are then supported by this systematic review.

**Keywords:** Cardiovascular Diseases/prevention & control; Influenza Vaccines; Systematic Review.

### QUESTÃO CLÍNICA

Qual o impacto da vacinação contra *influenza* (vacina da gripe) na prevenção primária e secundária de doença cardiovascular?<sup>1</sup>

### OBJECTIVOS

Avaliar o potencial benefício da vacina contra *influenza* na prevenção (primária e secundária) de eventos cardiovasculares.

### TIPO E DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Foi realizada uma revisão sistemática que incluiu ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCTs) que compararam a vacinação contra Influenza e placebo ou ausência de intervenção, reportando dados de mortalidade cardiovascular e/ou eventos cardiovasculares não-fatais, em doentes com ou sem doença cardiovascular estabelecida.<sup>1</sup>

A pesquisa da literatura foi datada de Outubro de 2013 e avaliou as seguintes bases de dados: Base de ensaios clínicos da Cochrane Library (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, DARE, NEED, Science Citation Index Expanded, Conference Proceedings Citation Index – Science, e regis-

tos internacionais de ensaios clínicos.

Apenas os resultados da mortalidade cardiovascular foram agregados em meta-análises, atendendo que eventos cardiovasculares não-fatais raramente foram descritos nos estudos encontrados. A estimativa de efeito foi expressas através do risco relativo (RR) e o respectivo intervalo de confiança 95% (IC 95%).

### RESULTADOS

Esta revisão sistemática incluiu 8 ensaios, com 12 029 indivíduos, avaliando a vacinação contra Influenza versus placebo/ausência de intervenção. Quatro RCTs avaliaram o impacto da intervenção em 1 1251 indivíduos da população em geral/idosos, enquanto outros 4 RCTs avaliaram a intervenção em 1 682 doentes com patologia cardiovascular.

O seguimento variou entre 42 dias e um ano. A maioria dos estudos mostrou imunogenicidade (três estudos mostraram sero-protecção adequada no braço da vacina) ou protecção contra influenza (quatro estudos mostraram redução da taxa de infecções por influenza no braço activo). Alguns estudos apresentaram limitações nomeadamente

1. Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

2. Unidade de Farmacologia Clínica. Instituto de Medicina Molecular. Lisboa. Portugal.

3. Serviço de Cardiologia, Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal.

4. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

5. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: António Vaz Carneiro. avc@medicina.ulisboa.pt

Recebido: 27 de Julho de 2015 - Aceite: 27 de Julho de 2015 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015

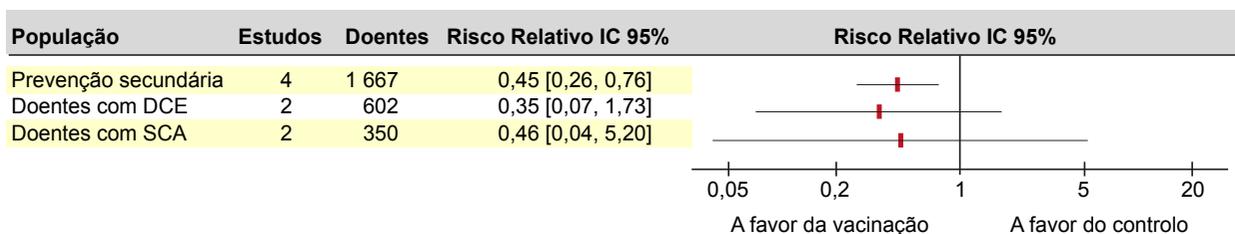


Figura 1 - Risco de morte cardiovascular. Resultados da meta-análises, adaptados de Cler et al.<sup>1</sup>

DCE: doença coronária estável; IC 95%: Intervalo de Confiança 95%; SCA: Síndrome Coronária Aguda.

na metodologia de ocultação do tratamento alocado.

A mortalidade cardiovascular foi significativamente reduzida pela vacinação contra *Influenza* no conjunto dos estudos de prevenção secundária (RR 0,45, IC 95% 0,26 - 0,76) sem heterogeneidade estatística na análise agregada (Fig. 1), e numa análise qualitativa considerou-se que havia uma tendência para a redução de eventos cardiovasculares globais (fatais e não-fatais) nos estudos individuais. Nos estudos de população geral/geriátrica, os eventos cardiovasculares fatais reportados foram escassos para ser conclusivos.

## CONCLUSÕES

Em prevenção secundária, a vacinação contra *influenza* pode reduzir o risco de mortalidade e morbilidade cardiovascular, contudo a ausência de consistência nos resultados associados ao risco de viés determinado pela metodologia de alguns estudos, protela a robustez das conclusões até à disseminação de novos ensaios clínicos metodologicamente mais robustos. A actual evidência não permite atribuir um papel à vacinação contra *influenza* na prevenção primária de eventos cardiovasculares.

## COMENTÁRIO

A vacina contra o vírus *influenza* tem como objectivo gerar imunidade contra o agente da gripe sazonal, de forma a evitar repercussões clínicas importantes em populações de

risco, nomeadamente idosos, imunossuprimidos, grávidas, profissionais de saúde e doentes com patologias crónicas.

Trata-se de uma infecção associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares. A sazonalidade deste vírus, em conjunto com factores físicos como o frio, pode explicar o maior número de internamentos por enfarto do miocárdio durante o Inverno.<sup>2,3</sup>

As infecções respiratórias por vírus *Influenza*, em determinados indivíduos, podem predispor a enfartes do miocárdio por mecanismos variados que incluem a hipoxémia, alterações bioquímicas pro-inflamatórias que predispoem a rotura de placa ateroscleróticas,<sup>4</sup> e/ou alterações da hemostase.<sup>5</sup>

A melhor evidência disponível, embora com algumas limitações, mostrou uma redução de 55% do risco relativo de morte cardiovascular com a uso da vacinação sistemática em doentes com patologia coronária. Os estudos que geraram esta evidência apresentavam no braço controlo (placebo/não intervenção) um risco cumulativo de morte cardiovascular de 4% (durante um período médio de seguimento entre 42 dias e um ano). Sob o ponto de vista absoluto, nesta população, a vacinação nos doentes em prevenção secundária mostrou uma redução do risco de 2%, o que significa que seriam necessários tratar em média 50 doentes coronários para aumentar significativamente a probabilidade de evitar uma morte cardiovascular.

De acordo com inquérito Nacional de Saúde de 2005 -

Tabela 1 - Potencial benefício com a utilização sistemática da vacina para prevenção secundária

Característica	Estimativa	Fonte
Doentes com história de enfarte do miocárdio em Portugal	134 554 doentes	INS – INE/INSA <sup>6</sup>
Taxa padronizada de Morte cardiovascular (≥ 65 anos), 2012	1,2%	Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números 2014 <sup>7</sup>
RR / RRR	45% / 55%	Revisão Cochrane: Clar et al. <sup>1</sup>
RRA / NNT	0,66% / 151 doentes	Estimativa utilizando dados prévios
Nº mortes CV potencialmente evitáveis	888 mortes CV	Estimativa utilizando dados prévios
Nº mortes CV potencialmente evitáveis com 100% de cobertura vacinal em doentes coronários (admitindo que estimativas prévias apresentavam uma população com 57% de cobertura vacinal) <sup>8</sup>	382 mortes CV	Estimativa utilizando dados da Direcção Geral de Saúde (cobertura vacinal 57% em 2013 - 2014). <sup>8</sup>

CV: Cardiovasculares; INE: Instituto Nacional de Estatística; INS: Inquérito Nacional de Saúde; INSA: Instituto Nacional de Saúde; RR: Risco Relativo; RRR: Redução do Risco Relativo (100%-RR); NNT: *Number Needed to Treat*.

2006,<sup>6</sup> aproximadamente 134 000 indivíduos (66% acima dos 65 anos) apresentavam história de enfarte do miocárdio (Tabela 1).<sup>6</sup> De uma forma muito conservadora, considerando que a morte por causas cardiovasculares é de aproximadamente de 1,2% acima dos 65 anos (de acordo com taxa de mortalidade padronizada para o ano 2012),<sup>7</sup> o número de doentes necessários tratar para obter um potencial benefício na mortalidade cardiovascular não é elevado, e o benefício a obter pode ser relevante do ponto de vista populacional, de acordo com o exercício apresentado na Tabela 1.

## IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

As actuais normas de orientação clínica da Sociedade Europeia de Cardiologia para a abordagem da doença coronária estável, e prevenção de doenças cardiovasculares, recomendam a vacinação anual para todos os doentes com doença coronária estabelecida. A orientação da Direcção Geral de Saúde é sintónica considerando os doentes com cardiopatia isquémica como grupo de risco a quem a vacinação está fortemente recomendada. Concordantemente, os documentos orientadores da Direcção Geral de Saúde e Sociedade Europeia de Cardiologia apresentam recomendações suportadas por evidência de moderada qualidade de acordo com esta revisão sistemática da Cochrane.

## REFERÊNCIAS

1. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD005050.
2. Almendra R, Santana P, Vasconcelos J. Geografia da doença cardiovascular: enfarte agudo do miocárdio – padrões e sazonalidade. Livro de Actas da Conferência Internacional sobre Envelhecimento, Lisboa 2001, 15-26. [consultado 2015 Jul 24]; Disponível em <http://www.cegot.pt/Files/Downloads/Documentos-Publicos/Publicacoes/Grupo-2/B%20-%20Internacional/3%20-%20AtasEncontrosCientificos/1.pdf>.
3. Caussin C, Escolano S, Mustafic H, Bataille S, Tafflet M, Chatignoux E, et al. Short-term exposure to environmental parameters and onset of ST elevation myocardial infarction. The CARDIO-ARSIF registry. *Int J Cardiol.* 2015;183:17-23.
4. Meyers DG. Could influenza vaccination prevent myocardial infarction, stroke and sudden cardiac death? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3:241-4.
5. Cangemi R, Casciaro M, Rossi E, Calvieri C, Bucci T, Calabrese CM, et al. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1917-25.
6. Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006, INE e INSA. 2008. [consultado 2015 Jul 24]; Disponível em [http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/INS\\_05\\_06.pdf](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/INS_05_06.pdf).
7. Portugal – Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números – 2014. Direcção Geral de Saúde. 2014. [consultado 2015 Jul 24]; Disponível em <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doencas-cerebro-cardiovasculares-em-numeros-2014-pdf>.
8. Direcção Geral da Saúde. Orientação nº 016/2014 de 24/09/2014 - Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2014-2015. [consultado 2015 Jul 24]; Disponível em <https://www.dgs.pt/outros-programas-e-projetos/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/vacinacao.aspx>.

