



ASSOCIAÇÃO ENTRE VACINAÇÃO ANTIGRIPEAL E EVENTOS CARDIOVASCULARES EM DOENTES DE ALTO RISCO

ASSOCIATION BETWEEN INFLUENZA VACCINATION AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN HIGH-RISK PATIENTS

Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA 2013 Oct 23; 310 (16): 1711-20. doi: 10.1001/jama.2013.279206

Introdução

Entre os fatores de risco cardiovascular não tradicionais, a infecção tipo-influenza foi associada a eventos aterotrombóticos fatais e não fatais. Por sua vez, vários estudos epidemiológicos sugeriram uma relação inversa entre a vacinação contra o vírus Influenza e estes mesmos eventos.

Objetivo

Determinar se existe associação entre a vacina contra o vírus Influenza e a prevenção de eventos cardiovasculares.

Métodos

Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados encontrados na MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library Central Register of Controlled Trials até agosto de 2013, que comparassem a eficácia ou a segurança da vacina contra o vírus Influenza com placebo ou controlo, em adultos com alto risco de doença cardiovascular.

O *outcome* primário estudado consistiu numa combinação de eventos adversos cardiovasculares *major* (morte ou hospitalização por enfarte do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e necessidade de revascularização coronária urgente). O *outcome* secundário envolveu a mortalidade por causa cardiovascular e os eventos cardiovasculares descritos, mas considerados individualmente.

Resultados

Foram incluídos 5 ensaios clínicos publicados e 1

não publicado, perfazendo um total de 6735 doentes, com idade média de 67 anos, 51,3% do sexo feminino, 36,2% com história de evento cardíaco, com 7,9 meses de média de seguimento. A vacina contra o Influenza associou-se a um menor risco de eventos cardiovasculares [2,9% *vs.* 4,7%; RR 0,64 (IC 95%: 0,48-0,86), $p=0,003$] nos estudos publicados, representado por uma diferença de risco absoluto de 1,7% ou um número necessário para tratar de 58. Foi detetada uma interação do tratamento entre doentes com [RR 0,45 (IC 95%: 0,32-0,63)] e sem [RR 0,94 (IC 95%: 0,55-1,61)] história recente de síndrome coronária aguda (p da interação = 0,02), com um número necessário para tratar de 8. Quando se incluíram dados não publicados, os resultados foram semelhantes.

Não houve diferenças entre os grupos em relação ao *outcome* secundário.

Limitações

Os resultados basearam-se em estudos de pequenas dimensões, com diferentes metodologias, cuja população incluía um número pequeno de eventos cardiovasculares.

Conclusão

A vacinação contra o vírus Influenza foi associada a um menor risco de eventos adversos cardiovasculares *major*. Entre os doentes com maior risco, o efeito foi mais evidente naqueles com síndrome coronária recente. No entanto, são necessários estudos multicêntricos, com maior poder estatístico, para confirmar a eficácia desta intervenção e a sua relação custo-benefício.

Comentário

Todos os anos, a infecção pelo vírus Influenza provoca hospitalizações, uso excessivo de medicação, absentismo e mesmo morte.^{1,2} Este vírus distingue-se dos restantes causadores de infecções respiratórias por existir uma vaci-

na, para além de medidas de higiene para a sua prevenção.³

Em Portugal, está fortemente recomendada a vacinação antigripal nos idosos e doentes com patologias cardiovasculares, como cardiopatia congénita, cardiopatia hipertensiva, insuficiência cardíaca crónica, cardiopatia isquémica.



mica e diabetes *mellitus*,⁴ por apresentarem um risco acrescido de complicações, declínio da função física e mesmo morte.⁵

Tem-se vindo a constatar que os surtos de Influenza ocorrem, sobretudo, no Inverno, época do ano em que também foi demonstrado um aumento do número de mortes por enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, pelo que alguns estudos observacionais estabeleceram uma associação entre estes eventos.⁶

Após a divulgação dos primeiros dados do vacinómetro 2013/2014, que mostraram um aumento da taxa de vacinação antigripal em todos os grupos de risco em relação ao ano anterior,⁷ os resultados do artigo em análise vêm demonstrar efeitos benéficos desta vacina na redução de eventos cardiovasculares em doentes de alto risco.

Contudo, os resultados devem ser interpretados com prudência devido à qualidade limitada dos estudos subjacentes à metanálise apresentada: dos cinco, apenas três foram classificados como de boa qualidade, sendo que destes somente um demonstrou benefício da vacina em relação aos *outcomes* considerados.

Além disso, deve ser feita uma análise em termos de efeitos absolutos: as taxas de ataque da infeção por Influenza variam entre 5 e 20% e a eficácia da vacina entre 40 e 70%, logo, por cada 100 pessoas vacinadas, seriam prevenidos entre 2 a 14 casos de gripe. Presumindo-se que a prevenção da infeção por Influenza seja necessária para prevenir as complicações cardiovasculares secundárias, a prevenção de 1,7 eventos por cada 100 pessoas com doença cardiovascular vacinadas assumiria um benefício considerável, para além da prevenção da doença primária por Influenza. Por outro lado, uma subanálise do estudo, que teve em conta os ensaios cujos participantes tinham doença coronária conhecida, mostrou que, por cada 100 pessoas vacinadas, seriam prevenidos 12,9 eventos cardiovasculares *major*, o que é pouco plausível porque iria exigir uma alta taxa de ataque do vírus, uma elevada eficácia da vacina e que praticamente todos os casos de infeção por Influenza levassem a um evento cardiovascular.²

Estes dados lembram que esta, mais do que qualquer outra vacina, está envolta em grande controvérsia. Se, por um lado, já foi evidenciada a sua eficácia na redução do risco de hospitalização por pneumonia e de morte,⁸ por outro lado, Juan Gérvas,⁹ citando fontes de elevada credibilidade, advoga a ausência de efeito da vacina antigripal nas complicações provocadas pelo Influenza, em contraste

com as estratégias no âmbito da Saúde Pública que defendem uma vacinação em massa. São aspetos invocados: a ausência de eficácia em determinados grupos ditos «de risco», a não evicção da transmissão do vírus e o (ainda) desconhecimento sobre a imunidade em relação ao mesmo. A existência de estudos com resultados conflituosos quanto à sua eficácia obriga à reflexão sobre a sua mediação e recomendação veemente por instituições internacionais como a Organização Mundial de Saúde e o *Centers for Disease Control and Prevention*.

Como tal, devem ser evitadas conclusões precipitadas sobre a generalização do uso da vacina pelos seus benefícios que ainda não foram unanimemente comprovados.

Margarida Moreira*

Margarida Ferreira da Silva*

*Interna de Medicina Geral e Familiar
USF das Ondas – Póvoa de Varzim

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between Influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013 Oct 23; 310 (16): 1711-20.
2. Neuzil KM. Influenza vaccination in 2013-2014: achieving 100% participation. *JAMA* 2013 Oct 23; 310 (16): 1681-2.
3. Talbot TR, Talbot HK. Influenza prevention update: examining common arguments against Influenza vaccination. *JAMA* 2013 Mar 6; 309 (9): 881-2.
4. Direção-Geral da Saúde. Orientação 012/2013 de 25/09/13. Vacinação contra a gripe com a vacina trivalente para a época 2013/2014. Direção-Geral da Saúde. Norma 28/2011 de 30/09/11. Lisboa: DGS; 2011.
5. Hibberd P. Seasonal Influenza vaccination in adults. In: UpToDate. Disponível em: <http://www.uptodate.com> [acedido em 11/11/2013].
6. Johnstone J, Loeb M, Teo KK, Gao P, Dyal L, Liu L, et al. Influenza vaccination and major adverse vascular events in high-risk patients. *Circulation* 2012 Jul 17; 126 (3): 278-86.
7. Gripe: 120 mil pessoas vacinadas na primeira semana de vacinação. Disponível em: <http://www.nortemedico.pt/?opc=dest&dest=275158> [acedido em 11/11/2013].
8. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of Influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007 Oct 4; 357 (14): 1373-81.
9. Gérvas J. Di no a la vacuna de la gripe (por razones éticas y científicas). Ni para ti, ni para tus pacientes, ni para tus parientes. *Acta sanitaria* 2013. Disponível em: <http://www.actasanitaria.com/opinion/el-mirador/articulo-dino-a-la-vacuna-la-gripe-por-razones-eticas-y-cientificas-ni-para-ti-ni-para-tus-pacientes-ni-para-tus-parientes.html> [acedido em 11/11/2013].

CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não ter conflito de interesses.

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.