

## **Efeitos protetores da vacina contra influenza em pacientes com doença arterial coronariana: uma revisão sistemática**

**Protective effects of influenza vaccine in patients with coronary artery disease: a systematic review**

**Efectos protectores de la vacuna contra la influenza en pacientes con enfermedad arterial coronaria: una revisión sistemática**

Recebido: 10/06/2022 | Revisado: 20/06/2022 | Aceito: 21/06/2022 | Publicado: 02/07/2022

**Emanuel de Freitas Correia**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1146-2270>  
Centro Universitário CESMAC, Brasil  
E-mail: [emanuelfreit@hotmail.com](mailto:emanuelfreit@hotmail.com)

**Geny Vitória Albuquerque Gomes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3484-9013>  
Centro Universitário de João Pessoa, Brasil  
E-mail: [vitoriagomes2612@gmail.com](mailto:vitoriagomes2612@gmail.com)

**Yasmim Lustosa Zaidan**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-9704>  
Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil  
E-mail: [yasmimlzaidan5@gmail.com](mailto:yasmimlzaidan5@gmail.com)

**Jaíne Arruda Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8626-3375>  
Centro Universitário Tabosa de Almeida, Brasil  
E-mail: [jainemelo.a@gmail.com](mailto:jainemelo.a@gmail.com)

**Vinícius Souza Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8573-0365>  
Centro Universitário Brasileiro, Brasil  
E-mail: [meloviniccius080@gmail.com](mailto:meloviniccius080@gmail.com)

**José William Araújo do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1844-1117>  
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [jwan@cin.ufpe.br](mailto:jwan@cin.ufpe.br)

### **Resumo**

**Objetivo:** Analisar os principais efeitos protetores da vacina contra influenza em pacientes com doença arterial coronariana. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método PRISMA, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “influenza vaccines”, “influenza”, “flu”, “coronary artery disease”, “myocardial infarction” e “acute coronary syndrome”. Foram incluídos artigos completos em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2006 a dezembro de 2021; estudos que avaliaram o efeito da vacina contra influenza em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com doença arterial coronariana; estudos que incluíram placebo ou nenhuma vacina como grupo controle; estudos que relataram pelo menos um resultado avaliado e com associação estatística. **Resultados:** 04 artigos compuseram a amostra final deste estudo. Referente à abordagem dos artigos encontrados, verificou-se que três pesquisas utilizaram o Ensaio Clínico Randomizado, caracterizando as pesquisas como apresentando nível de evidência forte (II). Em todos os estudos analisados, a vacina contra influenza reduziu significativamente o risco de MACE (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, revascularização coronariana) em comparação com o grupo controle. Além disso, nestes estudos a vacina contra influenza reduziu a mortalidade cardiovascular e o risco de infarto agudo do miocárdio. **Conclusão:** Verificou-se que a vacina contra influenza pode reduzir significativamente eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana.

**Palavras-chave:** Doença da artéria coronariana; Prevenção de doenças; Vacinas contra influenza.

### **Abstract**

**Objective:** To analyze the main protective effects of the influenza vaccine in patients with coronary artery disease. **Methodology:** This is a systematic review carried out using the PRISMA method, in the electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science, using the following descriptors: “influenza vaccines”, “influenza”, “flu”, “coronary artery disease”, “myocardial infarction” and “acute coronary syndrome”. Full articles in Portuguese, English or Spanish published between January 2006 and December 2021 were included; studies that evaluated the effect of influenza vaccine in adult patients ( $\geq 18$  years of age) with coronary artery disease; studies that included placebo or no

vaccine as a control group; studies that reported at least one evaluated outcome and with statistical association. Results: 04 articles composed the final sample of this study. Regarding the approach of the articles found, it was found that three studies used the Randomized Clinical Trial, characterizing the studies as presenting a strong level of evidence (II). In all studies analyzed, influenza vaccine significantly reduced the risk of MACE (cardiovascular death, myocardial infarction, coronary revascularization) compared with the control group. Furthermore, in these studies the influenza vaccine reduced cardiovascular mortality and the risk of acute myocardial infarction. Conclusion: It was found that the influenza vaccine can significantly reduce cardiovascular events in patients with coronary artery disease.

**Keywords:** Coronary artery disease; Disease prevention; Influenza vaccines.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar los principales efectos protectores de la vacuna antigripal en pacientes con enfermedad arterial coronaria. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada mediante el método PRISMA, en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “influenza vaccines”, “influenza”, “flu”, “coronary artery disease”, “myocardial infarction” y “acute coronary syndrome”. Se incluyeron artículos completos en portugués, inglés o español publicados entre enero de 2006 y diciembre de 2021; estudios que evaluaron el efecto de la vacuna contra la influenza en pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con enfermedad arterial coronaria; estudios que incluyeron placebo o ninguna vacuna como grupo de control; estudios que reportaron al menos un desenlace evaluado y con asociación estadística. **Resultados:** 04 artículos compusieron la muestra final de este estudio. En cuanto al abordaje de los artículos encontrados, se constató que tres estudios utilizaron el Ensayo Clínico Aleatorizado, caracterizándose los estudios como de fuerte nivel de evidencia (II). En todos los estudios analizados, la vacuna contra la influenza redujo significativamente el riesgo de MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, revascularización coronaria) en comparación con el grupo control. Además, en estos estudios la vacuna antigripal redujo la mortalidad cardiovascular y el riesgo de infarto agudo de miocardio. **Conclusión:** Se encontró que la vacuna contra la influenza puede reducir significativamente los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria.

**Palabras clave:** Enfermedad de la arteria coronaria; Prevención de enfermedades; Vacunas contra la influenza.

## 1. Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é uma condição na qual há um suprimento inadequado de sangue e oxigênio para o miocárdio. Ela resulta da oclusão das artérias coronárias e resulta em uma incompatibilidade entre demanda e oferta de oxigênio. Normalmente envolve a formação de placas no lúmen das artérias coronárias que impedem o fluxo sanguíneo, sendo a principal causa de morte no mundo (Ahmad & Anderson, 2021).

Destaca-se que a DAC é um fenômeno multifatorial, cujos fatores etiológicos podem ser amplamente categorizados em fatores não modificáveis e modificáveis. Fatores não modificáveis incluem sexo, idade, história familiar e genética. Os fatores de risco modificáveis incluem tabagismo, obesidade, níveis lipídicos e variáveis psicossociais (Jamal et al., 2018). A DAC é muito comum em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Em um estudo, estimou-se que a DAC representou 2,2% da carga global de doenças e 32,7% das doenças cardiovasculares (Bauersachs et al., 2019).

Atualmente, sabe-se que a inflamação desempenha um papel fundamental na formação e desestabilização das placas ateroscleróticas. Neste sentido, a infecção pelo vírus da influenza tem sido associada a um aumento da mortalidade cardiovascular durante a temporada de influenza. Esta infecção tem apresentações pleiotrópicas e, portanto, pode ser considerada uma doença com acometimento sistêmico (Barnes et al., 2015).

A aterosclerose é uma resposta inflamatória que culmina em uma placa composta por um núcleo rico em lipídios, células pró-inflamatórias e citocinas e uma capa fibrosa. Acredita-se que a gripe atue por muitos mecanismos, incluindo a liberação inflamatória de citocinas que causam um estado pró-trombótico, ruptura local das placas coronárias, bem como efeitos fisiológicos como hipóxia e taquicardia, causando obstrução aguda das artérias coronárias que podem ser de outra forma subcriticamente estenosado (Corrales-Medina et al., 2011).

Outros mecanismos incluem ativação simpática com efeitos subsequentes no tônus vascular com vasoconstrição; trombogênese através dos efeitos pró-coagulantes e trombofílicos inespecíficos da inflamação; disfunção epitelial; e fluxo sanguíneo coronariano inadequado por meio do aumento da demanda metabólica com febre e taquicardia, redução da saturação

de oxigênio e hipotensão com vasoconstrição secundária. Além disso, foi demonstrado que a gripe produz efeitos diretos no coração (Kwong et al., 2018).

As manifestações cardiovasculares associadas à gripe são variadas, com eventos trombóticos, incluindo síndrome coronariana aguda bem descritos. Outras manifestações cardiovasculares incluem miocardite, pericardite, agravamento da insuficiência cardíaca ou mesmo arritmias letais e morte súbita cardíaca (Chacko et al., 2012). Nesta perspectiva, foi sugerido que a prevenção da infecção por influenza por meio da vacinação poderia ter um impacto favorável na mortalidade (Liu et al., 2020).

A vacinação contra influenza é uma das estratégias preventivas mais eficazes contra a infecção por este vírus. Existem dois tipos comuns de vacinas, incluindo vacinas inativadas contra influenza (IIV) e vacinas vivas atenuadas contra influenza (LAIV). Os IIVs incluem dois grupos, trivalentes (IIV3) e quadrivalentes (IIV4), dependendo do número de cepas que contêm (Mameli et al., 2019). Existem muitas ideias contrastantes sobre a eficácia da vacinação contra a gripe em eventos de doenças cardiovasculares (DCV). Alguns estudos observacionais demonstram uma relação positiva entre a vacinação contra influenza e a redução da incidência destes eventos, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e DAC (Natarajan & Cannon, 2011; Hsu et al., 2016). Desta forma, este estudo objetivou analisar os principais efeitos protetores da vacina contra influenza em pacientes com DAC.

## 2. Metodologia

O estudo desenvolveu-se por meio de uma revisão sistemática da literatura, sendo conduzido pela seguinte pergunta norteadora: “Quais os principais efeitos protetores da vacina contra influenza em pacientes com DAC?” A condução do design do estudo ocorreu por meio do método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis* (PRISMA) (Moher et al., 2015). As seguintes etapas da pesquisa foram realizadas: 1) Definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão/ amostragem dos estudos; 3) Busca na literatura; 4) Categorização e análise dos estudos; 5) Apresentação e discussão dos resultados da amostra e; 6) Apresentação e síntese do conhecimento (Pati & Lorusso, 2018).

A investigação das publicações ocorreu nas bases de dados eletrônicas - *Nacional Institute of Medicine* (NIH-PubMed), *Scopus* e *Web of Science*, no período de abril a maio de 2022. As bases de dados foram selecionadas pela sua grande abrangência de estudos. Para as buscas nestas bases, foram utilizados descritores extraídos do Medical Subject Headings (MeSH), a saber: “*influenza vaccines*”, “*influenza*”, “*flu*”, “*coronary artery disease*”, “*myocardial infarction*” e “*acute coronary syndrome*”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores, com aplicações específicas para cada base de dados, conforme demonstrado no Quadro 1.

**Quadro 1:** Estratégias de busca nas bases de dados, Recife (PE), Brasil, 2022.

Base de dados (artigos recuperados)	Estratégia de busca
PubMed (97)	(((influenza vaccines) OR (influenza)) AND (coronary artery disease) OR (acute coronary syndrome))
Scopus (124)	((((((influenza vaccines)) OR (influenza)) OR (flu)) AND (coronary artery disease) OR (acute coronary syndrome)) OR (myocardial infarction))
Web of Science (64)	((((((influenza vaccines)) OR (influenza)) AND (coronary artery disease)

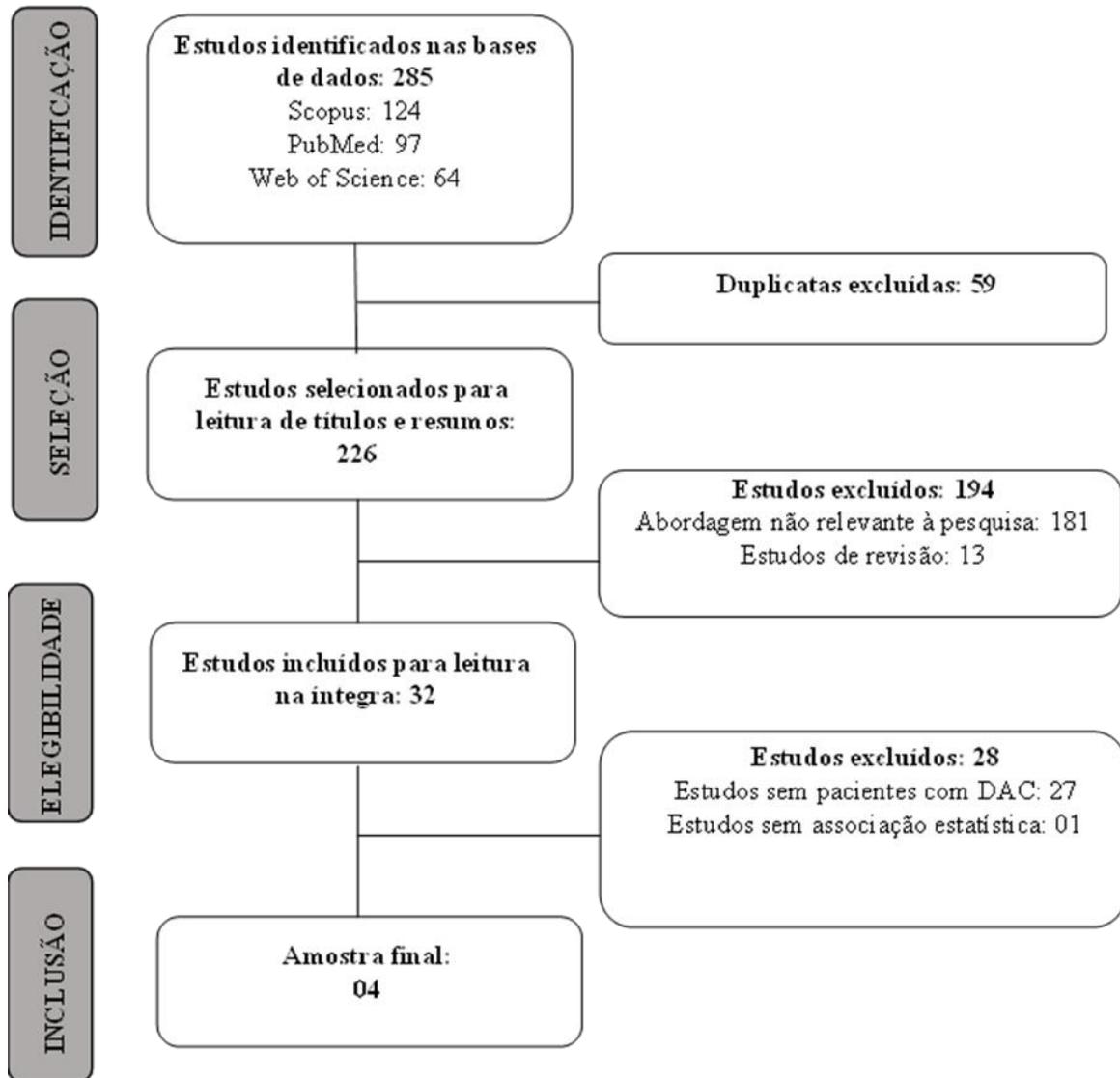
Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2006 a dezembro de 2021; estudos que avaliaram o efeito da vacina contra influenza em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com DAC; estudos que incluíram placebo ou nenhuma vacina como grupo controle; estudos que relataram pelo menos um resultado avaliado e com associação estatística. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados (duplicatas), estudos de revisão, editoriais, artigos de opinião, dissertações e teses e pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa.

Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Nascimento et al. (2021), adaptado para este estudo com as seguintes variáveis: dados de identificação (título, autores, periódico, ano de publicação, país de origem do estudo, fator de impacto segundo o *Journal Citation Reports – JCR*, qualis e base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência) e principais resultados (tamanho da amostra, idade média, período de acompanhamento e principais efeitos protetores da vacina influenza contra DAC).

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 285 artigos. Os artigos duplicados (59) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 226 para leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídas 194 publicações. Sendo assim, 32 estudos foram selecionados para leitura na íntegra, porém 27 foram excluídos por não apresentarem participantes com DAC e 01 estudo foi excluído por não apresentar associação estatística nos resultados. Desta forma, 04 artigos constituíram a amostra final desta revisão, conforme explicitado na Figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção do estudo, Recife (PE), Brasil, 2022.



Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados foram submetidos à classificação do nível de evidência, a partir do instrumento de Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos (Stillwell et al., 2010). Segundo esta classificação, os níveis I e II são considerados evidências fortes, III e IV moderadas e V a VII fracas. Salienta-se que este estudo preservou os aspectos éticos de tal forma que todos os autores das publicações analisadas foram referenciados apropriadamente, mediante a Lei de Direitos Autorais nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 (Brasil, 1998).

### 3. Resultados

Do total de 04 artigos analisados, observa-se, no Quadro 2, frequência de publicação nos anos de 2008, 2011, 2019 e 2021. Em relação aos Qualis dos periódicos da amostra, todos os estudos são classificados entre A1 a A3 pela CAPES. Quanto ao fator de impacto destes periódicos, o *European Heart Journal* apresentou o JCR mais elevado (29.983). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que três pesquisas utilizaram o Ensaio Clínico Randomizado (ECR), caracterizando as pesquisas como apresentando nível de evidência forte (II), mediante a classificação utilizada para análise.

**Quadro 2:** Caracterização dos artigos da amostra final, Recife (PE), Brasil, 2022.

ID	Autoria/ ano	País	Periódico (Qualis – JCR)	Design do estudo (NE*)	Objetivos
01	Ciszewski et al. 2008	Polônia	European Heart Journal (A1 - 29.983)	Ensaio Clínico Randomizado duplo cego (II)	Avaliar o efeito da vacinação contra influenza nos eventos coronarianos em pacientes com doença arterial coronariana confirmada.
02	Phrommintikul et al. 2011	Tailândia	European Heart Journal (A1 - 29.983)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar os efeitos da vacina contra influenza nos desfechos cardiovasculares em pacientes com síndromes coronarianas agudas.
03	Wu et al. 2019	Taiwan	Plos One (A1 – 3.240)	Coorte retrospectiva (III)	Avaliar a associação entre a vacinação contra influenza e a prevenção secundária de doenças cardiovasculares em idosos.
04	Frobert et al. 2021	Vários países	Circulation (A3 - 29.690)	Ensaio Clínico Randomizado duplo cego (II)	Investigar se a vacinação contra influenza pode reduzir a incidência combinada de morte, infarto do miocárdio e trombose em pacientes com infarto recente ou doença coronariana de alto risco.

Nota: \*NE - Nível de evidência. Fonte: Dados obtidos no estudo.

Por meio do Quadro 3 é possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. No total, 6.186 pacientes com DAC foram vacinados com a vacina influenza, ao passo que 6.182 pacientes com DAC utilizaram placebo. Verifica-se que a média de idade destes pacientes é de 61,4 anos, variando de 58,8 a 66 anos. Em todos os estudos analisados, a vacina contra influenza reduziu significativamente o risco de MACE (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, revascularização coronariana) em comparação com o grupo controle. Além disso, nestes estudos a vacina contra influenza reduziu a mortalidade cardiovascular e o risco de infarto agudo do miocárdio.

**Quadro 3:** Descrição dos principais efeitos protetores da vacina contra influenza em pacientes com DAC, Recife (PE), Brasil, 2022.

ID	Amostra (caso – vacina; controle)	Idade (média)	Período de acompanhamento	Principais efeitos protetores da vacina influenza contra DAC
01	325; 333	58,8	12 meses	O desfecho primário foi a morte cardiovascular. Sua taxa de eventos cumulativos de 12 meses estimada foi de 0,63% na vacina versus 0,76% nos controles ( $^eOR = 1,06$ ; $*IC95\% = 0,15-7,56$ ; $p = 0,95$ ). Havia dois desfechos secundários compostos: (i) o MACE (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, revascularização coronariana) tendeu a ocorrer com menos frequência no grupo da vacina versus placebo com a taxa de eventos de 3,00 e 5,87%, respectivamente ( $^eOR = 0,54;95\%$ ; $*IC95\% = 0,24-1,21$ ; $p = 0,13$ ); (ii) A taxa de evento isquêmico coronariano (MACE ou hospitalização por isquemia miocárdica) estimada em 12 meses foi significativamente menor no grupo vacinado 6,02 vs. 9,97% nos controles ( $^eOR = 0,54$ ; $*IC95\% = 0,29-0,99$ ; $p = 0,047$ ).
02	221; 218	66	12 meses	Os pacientes do grupo da vacina apresentaram menor taxa de MACE (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, revascularização coronariana) do que os do grupo controle 9,5 vs. 19,3%, ( $^eOR = 0,70$ ; $*IC95\% = 0,57-0,86$ ; $p = 0,004$ ). A taxa de hospitalização por síndromes coronarianas agudas foi significativamente menor no grupo vacinado do que no grupo controle 4,5 vs. 10,6%, ( $^eOR = 0,73$ ; $*IC95\% = 0,55-0,91$ ; $p = 0,032$ ). A taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca não foi significativamente diferente entre o grupo controle e vacinado 1,8 vs. 4,6%, ( $^eOR = 0,9$ ; $*IC95\% = 0,49-1,01$ ; $p = 0,111$ ). A mortalidade total também não diferiu entre os dois grupos 2,7 vs. 5,5% no grupo vacina vs. controle, ( $^eOR = 0,73$ ; $IC95\% = 0,50- 1,03$ ; $p = 0,156$ ).
03	4.350; 4.350	–	6 meses	Em comparação com a coorte pareada, a coorte vacinada teve incidências significativamente menores de morte por todas as causas ( $^eOR = 0,82$ , $*IC95\% = 0,73-0,92$ ), infarto do miocárdio ou morte cardiovascular ( $^eOR = 0,84$ , $*IC95\% = 0,74-0,96$ ) e hospitalização por insuficiência cardíaca ( $^eOR = 0,83$ ; $*IC95\% = 0,74-0,92$ ).
04	1.290; 1.281	59,6	12 meses	Durante os 12 meses de acompanhamento, o resultado primário ocorreu em 67 participantes (5,3%) que receberam a vacina contra influenza e 91 participantes (7,2%) que receberam placebo ( $^eOR = 0,72$ ; $*IC95\% = 0,52-0,99$ ; $p = 0,040$ ). As taxas de morte por todas as causas foram de 2,9% e 4,9% ( $^eOR = 0,59$ ; $*IC95\% = 0,39-0,89$ ; $p = 0,010$ ), as taxas de morte cardiovascular foram de 2,7% e 4,5%, ( $^eOR = 0,59$ ; $*IC95\% = 0,39-0,90$ ; $p = 0,014$ ) e as taxas de infarto agudo do miocárdio foram de 2,0% e 2,4% ( $^eOR = 0,86$ ; $IC95\% = 0,50-1,46$ ; $p = 0,57$ ) nos grupos vacina contra influenza e placebo, respectivamente.

Notas:  $*IC95\%$  - Intervalo de confiança de 95%;  $^eOR$  - Odds Ratio (Razão de probabilidade). Fonte: Dados obtidos no estudo.

#### 4. Discussão

Este estudo analisou a produção científica a respeito dos principais efeitos protetores da vacina contra influenza em pacientes com DAC. A infecção por influenza pode ser um fator precipitante muito importante da DAC através de vários mecanismos potenciais. A inflamação aguda grave durante a infecção aguda por influenza pode precipitar a ruptura da placa e desencadear a cascata de coagulação, sendo a principal fisiopatologia da DAC (Harskamp & van Ginkel, 2008).

Neste sentido, alguns dos mecanismos pelos quais a infecção por influenza afeta os eventos cardiovasculares incluem disfunção endotelial, desenvolvimento de obstrução aguda de artérias coronárias por causar hipóxia e taquicardia, indução de citocinas pró-inflamatórias, efeitos disruptivos nos mecanismos anticoagulantes e atividade pró-coagulante. A infecção por influenza por desencadear a trombose de uma placa aterosclerótica preexistente, pode levar à oclusão coronariana aguda e consequente IAM (Corrales-Medina et al., 2010; MacIntyre et al., 2016; Vardeny & Solomon, 2017). Além disso, a infiltração de células inflamatórias devido à infecção pode causar ruptura de placas vulneráveis que, por sua vez, podem resultar em síndromes coronarianas agudas, objeto de estudo desta revisão sistemática.

Pesquisadores indicaram recentemente que as vacinas contra influenza podem ser uma estratégia útil para reduzir os eventos de DCV, especialmente em grupos de alto risco que são propensos a sofrer complicações mais graves (Fountoulaki et

al., 2018). Gurfinkel et al. (2004) relataram uma redução significativa do risco de morte e eventos isquêmicos em pacientes que sofrem de DCV após uma única dose intramuscular de vacinação contra influenza. No caso do IAM, a eficácia da vacinação contra influenza foi relatada entre 19 e 45% com base em estudos relevantes (Siriwardena et al., 2010; Hsu et al., 2016).

À luz dos resultados, os principais achados desta revisão apontam para uma redução significativa do MACE, da mortalidade cardiovascular e o risco de IAM nos pacientes que fizeram o uso de vacinas contra influenza, em comparação com seus respectivos grupos controles. Existem vários estudos observacionais que associaram a vacinação contra influenza a uma redução na mortalidade e MACE (Macintyre et al., 2013; Chiang et al., 2017; Wu et al., 2019). No entanto, estudos observacionais são propensos a muitos vieses e à incapacidade de controlar fatores de confusão não observados, incluindo comportamentos saudáveis e políticas de saúde locais em relação à vacinação. Ensaios Clínicos Randomizados anteriores que avaliaram o efeito da vacina contra influenza em pacientes com DAC são limitados devido ao pequeno tamanho da amostra (Gurfinkel et al., 2004; Natarajan & Cannon, 2011).

No ensaio clínico realizado por Frobert et al. (2021), nos participantes com IAM ou DAC de alto risco, a vacina contra influenza administrada dentro de 72 horas de um procedimento coronário invasivo ou hospitalização resultou em um risco menor aos 12 meses de um resultado primário composto de morte por todas as causas, IAM ou trombose de stent, e um risco menor de morte por todas as causas e de morte cardiovascular em comparação com placebo. Resultados semelhantes também foram consistentes entre subgrupos de acordo com uma meta-análise recente de ensaios randomizados e estudos observacionais compreendendo quase 240 000 pacientes com doença cardiovascular com um acompanhamento mediano de 19,5 meses, onde foi relatado que a vacina contra influenza estava associada a um risco reduzido de morte por todas as causas e mortalidade cardiovascular (Yedlapati et al., 2021).

O maior efeito positivo da vacina contra influenza em pacientes com DCV pode ser visto nos indivíduos de maior risco com síndrome coronariana aguda recente (Udell et al., 2013). Esta observação é semelhante aos resultados encontrados nesta revisão sistemática e pelos resultados do estudo FLUVACS, onde o ponto final primário da morte cardiovascular em 1 ano foi significativamente menor entre os pacientes que receberam a vacinação contra influenza (Gurfinkel et al., 2004). Por outro lado, o estudo FLUCAD de 658 pacientes com DAC na maioria estáveis, designados aleatoriamente para vacinação contra influenza ou placebo, não revelou diferença no ponto final primário composto de morte cardiovascular, IAM e revascularização coronariana após 1 ano (Ciszewski et al., 2008).

É necessário destacar que a vacinação contra influenza resulta em ativação imunológica precoce com forte regulação dos genes envolvidos na sinalização de interferon e vias de apresentação de antígenos, juntamente com a diminuição das citocinas pró-inflamatórias, podendo exercer um efeito anti-inflamatório e estabilizador de placas. Outra explicação para a possível relação entre melhora de eventos em cardiovasculares em pacientes com DAC é que a infecção por influenza pode desencadear um evento cardiovascular agudo e os pacientes que experimentam um IAM correm o maior risco de um novo evento cardiovascular nos meses iniciais seguintes, um período em que a prevenção da influenza pode ser de particular importância (Fokkema et al., 2013; Kwong et al., 2018).

Neste contexto, ressalta-se que apesar da atual situação de pandemia da COVID-19, a infecção por influenza continua sendo uma ameaça e existe o risco de co-infecção. O SARS-CoV-2 e a infecção grave por influenza compartilham fatores de risco comuns, como DAC, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, obesidade ou diabetes mellitus (Rioca Peixoto et al., 2021). De fato, as co-infecções são possíveis e carregam um prognóstico ruim. Em um estudo que analisou pacientes com infecção por SARS-CoV-2, a vacinação contra influenza foi consistentemente associada a menor mortalidade em todos os grupos de pacientes de acordo com a idade (Fink et al., 2020). Desta forma, estudos futuros devem analisar o impacto da vacinação contra influenza e infecção por SARS-CoV-2 na mortalidade e MACE em pacientes com alto risco cardiovascular.

Embora a vacinação seja uma forma simples, barata e acessível de controlar muitas infecções e suas complicações,

principalmente em pessoas com fatores predisponentes como DCV, esse programa de vacinação não tem recebido muita atenção em muitos países. Além disso, a taxa de vacinação é tão baixa quanto cerca de 30% em grupos com menos de 65 anos que apresentam alto risco para DCV e suas complicações associadas. Assim, pesquisadores recomendam que os profissionais de saúde recebam informações suficientes sobre o efeito protetor da vacinação contra influenza e encoraje os pacientes com DCV, particularmente aqueles em faixas etárias de alto risco, como os idosos, que são mais propensos a desenvolver complicações graves por infecções, a receber uma vacina anual contra a gripe, especialmente antes do início das estações frias (MacIntyre et al., 2016).

## 5. Conclusão

Verificou-se que a vacina contra influenza pode reduzir significativamente eventos cardiovasculares em pacientes com DAC. As autoridades de saúde podem desenvolver estratégias preventivas baseadas em evidências para oferecer vacinação contra influenza nestes pacientes, de tal forma que a gripe sazonal é uma ameaça grave e evitável, deste modo, a vacinação contra a gripe deve ser fortemente recomendada nesta população de alto risco.

## Referências

- Ahmad, F.B. & Anderson, R.N. (2021). The leading causes of death in the US for 2020. *JAMA*. 325, 1829-1830.
- Barnes, M., Heywood, A.E., Mahimbo, A., Rahman, B., Newall, A.T. & Macintyre, C.R. (2015). Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 101(21), 1738-1747.
- Bauersachs, R., Zeymer, U., Brière, J.B., Marre, C., Bowrin, K. & Huelsebeck M. (2019). Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Ther*. 2019, 8295054.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (1998). *Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências*. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde. Recuperado de [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19610.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm)
- Ciszewski, A., Bilinska, Z.T., Brydak, L.B., Kepka, C., Kruk, M., Romanowska, M., et al. (2008). Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 29, 1350-1358.
- Corrales-Medina, V.F., Madjid, M. & Musher, D.M. (2010). Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect. Dis*. 10, 83–92.
- Corrales-Medina, V.F., Suh, K.N., Rose, G., Chirinos, J.A., Doucette, S., Cameron, D.W., et al. (2011). Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 8, e1001048.
- Chacko, B., Peter, J.V., Pichamuthu, K., Ramakrishna, K., Moorthy, M., Karthik, R., et al. (2012). Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care. *J Crit Care*. 27(1), 106.e1-6.
- Chiang, M.H., Wu, H.H., Shif, C.J., Chen Y.T., Kuo, S.C. & Chen, T.L. (2017). Association between influenza vaccination and reduced risks of major adverse cardiovascular events in elderly patients. *Am Heart J*. 193, 1-7.
- Fink, G., Orlova-Fink, N., Schindler, T., Grisi, S., Ferrer, A.P.S., Daubenberger, C., et al. (2020). Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med*. 26(4), 1-8.
- Fokkema, M.L., James, S.K., Albertsson, P., Akerblom, A., Calais, F., Eriksson, P., et al. (2013). Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 61, 1222–1230.
- Fountoulaki, K., Tsiodras, S., Polyzogopoulou, E., Olympios, C. & Parissis, J. (2018). Beneficial effects of vaccination on cardiovascular events: myocardial infarction, stroke heart failure. *Cardiology*. 141, 98–106.
- Gurfinkel, E.P., de la Fuente, R.L., Mendiz, O. & Mautner, B. (2004). Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous (FLUVACS) study - one-year follow-up. *Eur Heart J*. 25, 25-31.
- Harskamp, R.E. & van Ginkel, M.W. (2008). Acute respiratory tract infections: a potential trigger for the acute coronary syndrome. *Ann Med*. 40, 121-128.
- Hsu, S.-Y., Chen, F.-L., Liaw, Y.-P., Huang, J.-Y., Nfor, O.N. & Chao, D.-Y. (2016). A matched influenza vaccine strain was effective in reducing the risk of acute myocardial infarction in elderly persons: a population-based study. *Medicine*. 95(10), e2869.
- Jamal, A., Phillips, E., Gentzke, A.S., Homa, D.M., Babb, S.D., King, B.A., et al. (2018). Current Cigarette Smoking Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 67(2), 53-59.
- Kwong, J.C., Schwartz, K.L., Campitelli, M.A., Chung, H., Crowcroft, N.S., Karnauchow, T., et al. (2018). Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 378, 345-353.

- Liu, R., Liu, X., Yang, P., Du, X., He, L., Chen, T., et al. (2020). Influenza-associated cardiovascular mortality in older adults in Beijing, China: a population-based time-series study. *BMJ Open*. 10(11), e042487.
- Macintyre, C.R., Heywood, A.E., Koozekanani, P., Ridda, I., Seale, H., Tan, T., et al. (2013). Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart*. 99(24), 1843-1848.
- Macintyre, C.R., Mahimbo, A., Moa, A.M. & Barnes, M. (2016). Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 102, 1953–1956.
- Mameli, C., Cocchi, I., Fumagalli, M. & Zuccotti, G. (2019). Influenza vaccination: effectiveness, indications and limits in the pediatric population. *Front. Pediatr.* 7, 317.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M.; Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., et al (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* 4(1), 1-9.
- Nascimento, J.W.A., Santos, R.S., Santos, T.M.R., Silva, A.L.B., Rodrigues, L.D.C., Silva, V.W., et al. (2021). Complications associated with intimate partner violence in pregnant women: a systematic review. *Int. J. Dev. Res.* 11(7), 48924-48928.
- Natarajan, P. & Cannon, C.P. (2011). Myocardial infarction vaccine? Evidence supporting the influenza vaccine for secondary prevention. *Eur Heart J*. 32, 1701-1703.
- Pati, D. & Lorusso, L.N. (2018). How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD*. 11(1), 15-30.
- Phrommintikul, A., Kuanprasert, S., Wongcharoen, W., Kanjanavanit, R., Chaiwarith, R. & Sukonthasarn, A. (2011). Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 32(14), 1730-1735.
- Ricoca Peixoto, V., Vieira, A., Aguiar, P., Sousa, P., Carvalho, C., Thomas, D., et al. (2021). Determinants for hospitalisations, intensive care unit admission and death among 20,293 reported COVID-19 cases in Portugal, March to April 2020. *Euro Surveill*. 26(33), 1-10.
- Siriwardena, A.N., Gwini, S.M. & Coupland, C.A. (2010). Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ*. 182, 1617–1623.
- Stillwell, S., Fineout-Overholt, E., Melnyk, B.M. & Williamson, K.M. (2010). Evidence– based practice: step by step. *Am J Nurs*; 110(5), 41-47.
- Vardeny, O. & Solomon, S.D. (2017). Influenza vaccination: a one-shot deal to reduce cardiovascular events. *Eur. Heart J*. 38, 334–337.
- Wu, H.H., Chang, Y.Y., Kuo, S.C. & Chen, Y.T. (2019). Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders-a propensity score-matched follow-up study. *PLoS ONE*. 14(7), e0219172.
- Yedlapati, S.H., Khan, S.U., Talluri, S., Lone, A.N., Khan, M.Z., Khan, M.S., et al. (2021). Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 10, e019636.