

## Artigos

# Avaliação sobre a eficácia e segurança da vacina contra influenza - Parte II

Jardel Corrêa de Oliveira

Médico de Família e Comunidade e coordenador da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Florianópolis

Ana Cristina Vidor

Médica de Família e Comunidade, doutora em Epidemiologia, membro da CFT e gerente de Vigilância Epidemiológica da SMS de Florianópolis

Rodrigo D'Agostini Derech

Médico internista, geriatra e membro da CFT da SMS de Florianópolis

### Introdução

Em continuidade ao artigo publicado na edição anterior deste Boletim, serão aqui discutidos os resultados das análises de eficácia e segurança da vacina contra influenza, agrupando os estudos por situações específicas, como a vacinação de profissionais da saúde e de indivíduos com comorbidades que possam representar fator de risco para complicações da doença, proteção cruzada e campanhas de vacinação no Brasil. Serão também apresentados estudos que contribuíram com dados adicionais sobre efeitos adversos e, por fim, as conclusões gerais da análise.

### Profissionais da saúde

A vacinação de profissionais da saúde contra influenza tem sido justificada para evitar, principalmente, dois desfechos: o absenteísmo destes profissionais, especialmente na sazonalidade da infecção, o que poderia comprometer o atendimento da população (proteção direta), e a transmissão da infecção dos profissionais da saúde para os pacientes (proteção indireta).

O sistema imunológico dos idosos é menos responsivo à vacinação e a imunização de profissionais da saúde poderia reduzir a exposição dos idosos acima de 60 anos ao vírus da influenza<sup>1</sup>.

Duas meta-análises<sup>1,2</sup> avaliaram o impacto da vacinação de profissionais da saúde na proteção a idosos e pessoas sob risco de complicação da influenza, e uma revisão sistemática<sup>3</sup> considerou os benefícios diretos para os trabalhadores da saúde.

Dolan *et al.*<sup>2</sup> avaliaram as evidências da efetividade da vacinação de profissionais da saúde para proteção indireta de pacientes sob risco de complicação ou doença grave após infecção respiratória aguda. Depois de busca em diversas bases de dados e contato com autores e laboratórios para identificar trabalhos não publicados, chegaram a 14 estudos (nove observacionais e cinco experimentais), a maioria (11 estudos) conduzida em instituições de longa permanência de internação (ILPIs).

Vários desfechos foram avaliados. Em relação a casos de síndrome gripal, não foi observado impacto da vacinação dos profissionais da saúde no número de episódios de infecção relatados por enfermeiro em pacientes não vacinados, mas houve redução do número de casos nos pacientes vacinados [OR 0,4 (IC 95% 0,26-0,62)] e na avaliação conjunta de pacientes vacinados e não vacinados [OR 0,64 (0,48-0,87)]. Entretanto, o estudo que relatou estes resultados teve alto potencial de viés, além da medida inespecífica do desfecho.

Quando avaliada a ocorrência de surtos de influenza ou síndrome gripal nestas

instituições, três estudos observacionais demonstraram efeito protetor da vacinação dos funcionários [Oshitani *et al.*, 2000, OR 0,3 (0,09-0,69); Stevenson *et al.*, 2001,  $p=0,03$ ; Shugarman *et al.*, 2006, OR 0,39 (0,17-0,87)], embora tanto a definição de surto como a cobertura vacinal dos funcionários entre as instituições tenham sido diferentes entre os estudos. Além disso, o potencial de viés foi considerado alto.

Utilizando óbito dos pacientes internados como desfecho, a análise agrupada de 4 ECR identificou impacto positivo na vacinação dos profissionais [OR 0,68 (0,55-0,84)]. Também foi avaliado o impacto da vacinação de profissionais da saúde sobre óbitos de pacientes por pneumonia e após síndrome gripal. No primeiro caso, um ECR identificou impacto marginal da vacinação [OR 0,60 (0,37-0,97)] e outro estudo que realizou análise ajustada não confirmou a significância estatística deste efeito. Em relação a óbito após síndrome gripal, não foi identificado impacto da vacinação de profissionais da saúde. Todos os estudos avaliados foram considerados com alto risco de viés.

A meta-análise conduzida por Dolan *et al.*<sup>2</sup> também identificou quatro ECR que avaliaram o impacto da vacinação de profissionais da saúde na taxa de hospitalização de pessoas residentes em instituições de longa permanência. Os resultados não tiveram significância estatística. Tais achados levantam a hipótese de que os efeitos positivos observados nas taxas de mortalidade podem ter sido devido aos cuidados gerais com controle de infecção, mais do que ao impacto da vacinação.

É importante ressaltar que, entre os estudos observacionais analisados, a cobertura vacinal dos profissionais da saúde variou de 12% a 90%. Já entre estudos experimentais, a cobertura vacinal nos grupos intervenção variou de 35% a 70%, enquanto a cobertura nos grupos controle situou-se entre 0% e 32%. Além da variação da cobertura vacinal entre os estudos, poucos consideraram os efeitos adicionais de práticas de controle de infecção, como lavagem das mãos, duração do contato com os doentes e uso de máscaras,

que diferem entre os profissionais e as instituições, e também impactam na possibilidade de transmissão. Adicionalmente, os autores identificaram algum risco de viés em quase todos os estudos, incluindo viés de seleção (descrição inadequada de critérios de seleção e alocação) e viés de aferição (falta de clareza na definição dos desfechos).

Meta-análise mais recente<sup>1</sup>, que incluiu os estudos experimentais discutidos anteriormente, avaliou o impacto da vacinação de trabalhadores de ILPI na proteção de pessoas com idade igual ou maior que 60 anos em relação aos seguintes desfechos: casos de influenza confirmados laboratorialmente (isolamento viral e/ou sorologia); infecção de trato respiratório inferior; internação hospitalar por doença respiratória ou óbitos causados por doença respiratória. Síndrome gripal e mortalidade total não foram considerados desfechos de interesse, pois, segundo os autores, as vacinas não são direcionadas a estes. Os dados agrupados dos estudos incluídos não identificaram impacto da vacinação de profissionais da saúde sobre qualquer dos desfechos avaliados.

Uma revisão de 2004<sup>3</sup> identificou quatro estudos que avaliaram o impacto da vacinação contra influenza sobre a ocorrência de síndrome gripal e absenteísmo de profissionais da saúde, dentre os quais três ECR (dois de boa e um de baixa qualidade) e um ensaio não randomizado. O ECR de boa qualidade, com amostra maior (361 pessoas por inverno) e duração de três anos, demonstrou diferença estatisticamente significativa em favor da vacina, em comparação ao placebo, para reduzir a incidência de influenza confirmada por sorologia [influenza A: 1,1% *versus* 8,9% ( $p = 0,001$ ); influenza B: 0,6% *versus* 5% ( $p = 0,02$ ); no segundo ano, em que houve boa correspondência entre as cepas vacinais e as circulantes - influenza A: 0% *versus* 7,1%]. Não houve diferença no ECR de boa qualidade com amostra menor ( $n=179$ ) e no de baixa qualidade. O ensaio não randomizado conseguiu demonstrar efeito significativo ( $p<0,05$ ) nos vacinados, em comparação aos não vacinados, no que se refere à incidência de doença (10 *versus* 20 casos de

doença febril/100 pessoas; 6 *versus* 14 casos de doença febril grave/100; e 4 *versus* 12 casos de doença febril do trato respiratório superior/100) e ao absenteísmo (2,3 *versus* 10,7 dias de ausência /100 pessoas).

### **Pessoas com doença cardiovascular**

A busca resultou em duas meta-análises<sup>4,5</sup>. Uma delas<sup>4</sup> incluiu quatro estudos. Dois eram estudos de coorte. Os outros eram ECR e estavam incluídos em uma revisão de melhor qualidade<sup>5</sup>. A busca na literatura não estava bem descrita, impossibilitando sua replicação e dificultando a interpretação dos dados. Esta revisão termina por concluir que comparados com aqueles que não receberam a vacina, houve redução significativa na incidência de infarto do miocárdio, mortalidade geral e eventos cardiovasculares maiores.

A meta-análise com melhores características<sup>5</sup> descreveu cinco estudos publicados e um não publicado comparando a vacina contra influenza a placebo. A análise dos estudos publicados mostrou uma redução de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, hospitalização por infarto do miocárdio, angina instável, acidente vascular encefálico - AVE, insuficiência cardíaca, revascularização coronariana de urgência) de 36% [RR 0,64 (0,48-0,86); I<sup>2</sup> 28%; RRA 1,74% (0,81-2,67); NNV 58 (38-124)]. O efeito deste desfecho parece ser maior, através de análise de subgrupo, em paciente com síndrome coronariana aguda (SCA) recente (no último ano). Entre 789 pacientes, a diferença de risco absoluto foi de 12,9% (7,75-18,0); NNT 8 (6-13). Não ocorreu benefício no subgrupo de pessoas com doença coronariana estável. Não houve diferença para os desfechos isolados de mortalidade cardiovascular e mortalidade geral. O número de eventos fatais nos cinco estudos publicados foi baixo: 42 (1,3%) dos pacientes vacinados e 55 (1,7%) dos pacientes no grupo placebo. Quando analisados isoladamente, os eventos do desfecho composto aconteceram em pequeno número nos seis estudos analisados e nenhum deles alcançou diferença estatisticamente significativa. Os autores terminam sugerindo um estudo randomizado controlado multicên-

trico para analisar estes achados e os desfechos cardiovasculares individualizados.

### **Pessoas com doença respiratória crônica**

Foram selecionadas quatro meta-análises<sup>6-9</sup> da Colaboração Cochrane sobre eficácia e segurança da vacina contra influenza em doenças respiratórias crônicas.

Uma delas estudou a utilização da vacina em pacientes com bronquiectasia<sup>6</sup>. Os pesquisadores realizaram busca até julho de 2010 e não encontraram nenhum ECR que abordasse o tema. Portanto, não foi feita qualquer conclusão contra ou a favor do uso da vacina em indivíduos adultos ou crianças com bronquiectasia.

Outra revisão foi feita visando avaliar a vacinação contra influenza em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>7</sup>. Em uma busca realizada até maio de 2010, foram incluídos 11 ECR. Destes, seis (2.469 participantes) eram especificamente em pacientes com DPOC e outros cinco em pacientes de alto risco ou idosos, nem todos com DPOC (entre 5% e 32% eram portadores da doença). Somente dois estudos mostraram que a vacina foi superior ao placebo na redução do número de exacerbações de DPOC avaliada como uma variável contínua [diferença de médias ponderadas -0,37 (-0,64 a -0,11); I<sup>2</sup> 8%]. Esta diferença não se manteve quando a variável foi analisada de forma categórica (se o paciente havia tido pelo menos um episódio de exacerbação da DPOC) em três estudos. No entanto, estes dados foram marcados por heterogeneidade. Dois estudos descreveram dados sobre ocorrência de hospitalizações e não houve diferença da vacina com relação ao placebo, assim como em um ensaio para o desfecho mortalidade. Houve evidência de aumento de efeitos adversos locais como eritema ou induração em um único estudo [OR 5,57 (1,75-17,71)], mas não foi encontrado aumento no número de exacerbações ou de efeitos adversos sistêmicos após a vacinação.

Uma revisão sistemática estudou a eficácia e segurança da vacina contra influenza em crianças e adultos com asma<sup>8</sup>. Foi realizada

busca até novembro de 2012. Em crianças, não houve diferença nas exacerbações de asma relacionadas ou não com influenza, dias livres de sinais e sintomas, e absenteísmo escolar. Um ensaio incluído nesta revisão avaliou um escore de qualidade de vida. Apesar de haver diferença significativa na parte do escore referente aos domínios de sintomas e de atividades, não houve diferença no escore total e a amostra era de apenas 40 crianças.

Em adultos, somente dois estudos cotejaram a vacina contra o placebo e não puderam ter seus resultados combinados. Em um dos estudos houve apenas um caso de influenza confirmado e, no outro, nenhum. Baseado em um estudo com 510 adultos randomizados, não houve diferença nas hospitalizações. Em um estudo com 1.952 adultos e crianças, não houve diferença em dias livres de sinais e sintomas, ou faltas ao trabalho.

Seis estudos contribuíram com dados para avaliar efeitos adversos, duas semanas após a vacinação. Não houve evidência de aumento de efeitos adversos, incluindo exacerbações, em adultos ou crianças.

Os autores concluíram que havia evidência muito limitada de ensaios clínicos randomizados neste tema. Apenas dois estudos de alta qualidade utilizaram desfechos clinicamente importantes para avaliar redução de exacerbações após a vacinação.

A utilização da vacina em pacientes com fibrose cística também motivou uma meta-análise<sup>8</sup> com busca até junho de 2011. Foram incluídos estudos randomizados ou quase-randomizados, sendo encontrados quatro estudos, mas nenhum continha comparação com grupo placebo. Desta forma, não há evidência de estudos randomizados de que a vacina beneficie pacientes com fibrose cística. A frequência de efeitos adversos foi alta (entre 24% e 43% dos pacientes), mas nenhum foi considerado grave ou persistente.

### **Pessoas com imunossupressão**

A busca selecionou três estudos de vacinação contra influenza em pessoas imunossuprimidas por diversas causas<sup>10-12</sup>. Dois foram revisões sistemáticas produzidas pela Co-

chrane<sup>10,11</sup>, uma sobre vacinação contra influenza em crianças submetidas à quimioterapia e outra em pacientes com malignidade hematológica.

Na revisão sistemática com pacientes pediátricos<sup>10</sup>, busca realizada até fevereiro de 2013 resultou em 10 estudos, mas somente um era ECR e nenhum estudo incluía desfechos clínicos. Portanto, se a vacina protege de influenza (e suas complicações) as crianças em quimioterapia, é um dado ainda não disponível na literatura.

Meta-análise<sup>11</sup> tratou da vacinação em pacientes com malignidade hematológica. Foi realizada busca até maio de 2010 e encontrou-se cinco ensaios clínicos acerca da vacina contra influenza. Dois deles (ambos com alto risco de viés) compararam a vacina com não realizar a vacinação, um em crianças com leucemia ou linfoma após realização de quimioterapia (n=182) e outro de adultos com mieloma múltiplo em vigência de tratamento quimioterápico (n=50). Apesar de populações diferentes, os dois estudos foram agrupados em meta-análise e mostraram redução nos seguintes desfechos: incidência de pelo menos uma infecção do trato respiratório inferior [RR 0,39 (0,19-0,78); I<sup>2</sup> 0%; RRA 12,93%; NNV 7], incidência de pelo menos uma infecção do trato respiratório superior [RR 0,56 (0,44-0,72); I<sup>2</sup> 0%; RRA 31,89%; NNV 3] e hospitalização [RR 0,17 (0,09-0,31); I<sup>2</sup> 0%; RRA 43,1%; NNV 2]. O estudo com adultos com mieloma múltiplo também avaliou a mortalidade por pneumonia e não houve diferença entre vacina e placebo, mas ocorreram apenas dois casos no grupo controle e este estudo teve amostra pequena. No estudo com crianças com leucemia ou linfoma, houve também diferença no número de dias com febre [diferença média: -1,7 (-2,25 a -1,15)]; número de cursos de antibiótico [diferença média: -1,85(-2,3 a -1,4)] e número de dias de ausência à escola [diferença média: -4,94 (-5,65 a -4,23)]. No entanto, a meta-análise dos dois estudos também revelou aumento na frequência de pelo menos um efeito adverso [RR 35 (4,9-249,8); I<sup>2</sup> 0%; ARA 29,31%; NND 3] e pelo menos uma reação adversa local [RR 22 (3,05-158,51); I<sup>2</sup> 0%;

ARA 18,1%; NND 5]. O trabalho em pacientes pediátricos encontrou uma diferença com relação ao efeito adverso sistêmico de irritabilidade [RR 19 (1,12-321,07); ARA 9,89%; NND 10]. Todavia, as informações advindas destes estudos foram consideradas de baixa qualidade.

Outra meta-análise<sup>12</sup> avaliou o impacto da vacina contra influenza para pessoas com imunossupressão por diferentes condições clínicas.

Em pacientes com HIV, 13 estudos abordaram a incidência de síndrome gripal após vacinação e quatro reportaram dados sobre influenza confirmada por laboratório. No primeiro caso, dois ECR foram combinados em meta-análise (com heterogeneidade significativa,  $I^2$  84,7%) e mostraram uma menor incidência de síndrome gripal em pacientes vacinados [OR 0,20 (0,05-0,88)]. Quanto à infecção pelo vírus da influenza confirmada laboratorialmente, dois estudos foram combinados mostrando uma redução de 85% [RR 0,15 (0,03-0,63)] em favor da vacina comparada a placebo ou não vacinar. Vinte e quatro estudos descreveram efeitos adversos locais ou sistêmicos, considerados tipicamente leves e relataram ser a vacina geralmente bem tolerada.

Em pacientes imunossuprimidos devido a câncer, foram obtidos 12 estudos com informação sobre incidência de síndrome gripal após vacinação. Dois destes, combinados em meta-análise, mostraram uma redução de 74% [OR 0,26 (0,15-0,46);  $I^2$  0%]. Seis estudos descreveram dados de infecção pelo vírus da influenza confirmada por laboratório, mas os dados foram inadequados para permitir meta-análise. Trinta e um estudos descreveram efeitos adversos locais ou sistêmicos, classificando-os como leves, sugerindo que a vacina é bem tolerada por pacientes com câncer.

Em pacientes transplantados - órgãos sólidos e hematológicos - foram obtidos 15 estudos com dados sobre casos de síndrome gripal após vacinação. Dois estudos, combinados em meta-análise, demonstraram diminuição de 73% [OR 0,27 (0,11-0,66);  $I^2$  0%]. Quatro estudos investigaram a preven-

ção de influenza confirmada por laboratório, mas apenas um incluiu grupo controle, com apenas um caso confirmado. Vinte e cinco trabalhos descreveram dados de efeitos adversos, locais ou sistêmicos leves.

Em pessoas com doença autoimune tratadas com imunossupressores, cinco estudos reportaram a frequência de síndrome gripal, mas não puderam ser combinados. Evidência tida como limitada para estes pacientes sugere uma menor frequência em pacientes vacinados. A vacina parece ser segura neste grupo, segundo 21 estudos que descreveram efeitos adversos.

Por fim, os dados em pacientes com doença respiratória tratados com imunossupressores (principalmente corticosteroides) foram considerados muito restritos, especialmente em estudos com desfechos clínicos. Seis estudos relataram efeitos adversos leves e transitórios.

### Proteção cruzada

Uma meta-análise<sup>13</sup> avaliou a ocorrência de proteção cruzada entre a vacina trivalente sazonal e infecção pelo vírus da influenza A (H1N1)pdm09, vírus responsável pela pandemia de gripe em 2009. Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram a eficácia para casos confirmados por laboratório. Os dados não foram combinados devido a diferenças substanciais no desenho dos estudos e tamanho das amostras. Em um dos ensaios, com  $n=431$ , não houve benefício. No outro, com  $n=7.000$ , ocorreu redução de 38% [RR 0,62 (0,47-0,81)]. Estudo de coorte não revelou eficácia de proteção cruzada para casos confirmados por laboratório. Para este desfecho, os resultados combinados de estudos de caso-controle, excluindo aqueles com viés moderado ou alto, mostrou diminuição de 34% [OR 66% (0,48-0,91)], mas com grande heterogeneidade ( $I^2$  91%).

### Impacto das campanhas de vacinação no Brasil

As estimativas de efetividade das campanhas de vacina contra influenza são escassas<sup>14</sup>. A maioria delas vem de estudos ecológicos, que demonstram um modes-

to efeito na redução da mortalidade e de internações hospitalares por causas relacionadas à influenza. Esta redução não se evidencia nos estados do Norte e Nordeste do Brasil, achado que provavelmente relaciona-se ao padrão distinto de sazonalidade da influenza nas regiões equatoriais e tropicais.

### Outros estudos sobre efeitos adversos

Devido a resultados contraditórios na literatura, revisão sistemática<sup>15</sup> avaliou a influência da vacinação contra influenza na terapia anticoagulante com varfarina. A busca foi limitada a ensaios que avaliaram a razão normalizada internacional (RNI) e só considerou desfechos como episódios de sangramento se descritos nestes estudos. Também houve limite ao idioma inglês. Os autores concluíram que não houve efeito consistente e clinicamente relevante da vacina sobre a RNI de pessoas em terapia prolongada com varfarina. Relatos isolados de variação da RNI após a vacinação parecem relacionados a outros fatores.

Uma meta-análise<sup>16</sup> que avaliou a segurança de vacinas contra influenza em pacientes com esclerose múltipla (EM) não encontrou diferença estatisticamente significativa de exacerbação de EM, tanto imediata quanto tardia, entre vacinados e não vacinados, refutando a hipótese de aumento substancial de risco de exacerbação com a vacinação.

Três meta-análises<sup>17-19</sup> compararam a ocorrência de efeitos adversos entre diferentes tipos de vacina.

Uma delas comparou vacinas de subunidades do vírus com vacinas de vírus dividido ou de vírus inteiro<sup>17</sup>. As vacinas de subunidade do vírus contêm apenas as proteínas da superfície viral responsáveis por produzir a resposta de imunogenicidade, sem as partes internas do vírus, e por isto tenderiam teoricamente a causar menos reações adversas. Entre vacinas de subunidades e de vírus dividido, não houve diferença nas reações locais, e as de subunidade causaram menos efeitos sistêmicos [diferença de risco combinada - DRC -8,9% (-17,4 a -0,3)], mas a diferença foi

marginal. As vacinas de subunidade causaram menos efeitos locais e sistêmicos que as de vírus total [DRC -7,7% (-13,6 a -1,8) e DRC -5,2% (-8,6 a -1,9), respectivamente], mas houve heterogeneidade significativa entre os estudos. Removendo da análise os estudos com resultados extremos, obteve-se homogeneidade entre os estudos restantes, mas a diferença na ocorrência de reações locais e sistêmicas tornou-se marginal ou inexistente [DRC -3% (-6,1 a -0,1) e DRC -1,3% (-2,6 a 0,0), respectivamente].

Outra meta-análise avaliou a tolerabilidade das vacinas contra influenza A (H1N1) pandêmico de 2009<sup>18</sup>. As vacinas com adjuvante causaram maior incidência de dor no local da injeção do que as sem adjuvante. Não houve diferença quanto à incidência de dor local quando as vacinas com e sem adjuvante foram avaliadas de forma separada com relação às doses e número de aplicações.

Quando avaliado o risco de qualquer evento adverso local, também houve aumento para vacinas com adjuvante, quando comparadas às sem adjuvante. Para as vacinas sem adjuvante, duas doses de 30 mcg aumentaram o risco de forma marginal com relação a duas doses de 15 mcg [RR 1,21 (1,03-1,42)].

Com relação à incidência de febre<sup>18</sup>, as vacinas com adjuvante não foram diferentes das sem adjuvante. Diferentes doses e número de aplicações das vacinas com adjuvante também foram similares. Doses mais altas de vacina sem adjuvante (30 mcg *versus* 15 mcg) causaram mais febre, independentemente do número de aplicações [RR 1,71 (1,28-2,28), para uma dose aplicada; e RR 1,4 (1,14-1,72), para duas doses].

Para o desfecho “qualquer evento adverso sistêmico”<sup>18</sup>, ocorreu aumento de risco apenas com a administração de duas doses de 30 mcg de vacina sem adjuvante comparada a 15 mcg [RR 1,22 (1,07-1,38)]. Não houve diferença nas comparações entre doses e número de aplicações de vacinas com adjuvante e entre vacinas com e sem adjuvante.

Concluiu-se que as vacinas com adjuvantes causam mais efeitos adversos locais do que as sem adjuvantes e que doses mais altas de

vacinas sem adjuvantes (30 mcg) tendem a causar mais reações adversas, tanto locais como sistêmicas.

Uma meta-análise comparou vacina intradérmica com intramuscular em adultos e idosos<sup>19</sup>. A busca foi limitada ao idioma inglês e incluiu 13 ensaios clínicos, dos quais quatro tiveram pontuação na escala de Jadad igual a 1. Não houve diferença estatística na incidência de efeitos adversos entre vacina intradérmica e intramuscular nos três primeiros dias pós-vacinação, para todos os desfechos avaliados ( $\geq 1$  reação adversa local, induração, febre, mal-estar e tremor). Nos primeiros sete dias após a vacinação, a vacina intradérmica causou mais efeitos locais como eritema [RR 5,34 (4,35-6,55); 18 a 60 anos RR 6,31 (4,29-9,27); sem diferença em >60 anos], edema [RR 4,65

(3,7-5,85)], induração [RR 4,41 (3,38-5,75)] e prurido [RR 4,09 (3,55-4,72)], estes três últimos tanto em adultos jovens quanto em idosos. Não houve diferença para dor e equimose. Quanto aos eventos sistêmicos nos primeiros sete dias pós-vacinação, as vacinas intradérmicas provocaram menos mialgia do que as intramusculares, mas a diferença foi marginal [RR 0,8 (0,66-0,97)]. Tal diferença foi verificada em adultos [18 a 60 anos RR 0,72 (0,56-0,93)], mas não em idosos (>60 anos). Não houve diferença também nos demais efeitos adversos sistêmicos, independente da idade ( $\geq 1$  reação adversa sistêmica, febre, cefaleia, mal-estar, tremor, artralgia, calafrios e náusea).

A tabela 1 sumariza as principais conclusões sobre a eficácia da vacina nos subgrupos detalhados acima.

**Tabela 1.** Conclusões sobre a eficácia da vacina contra influenza em diferentes subgrupos de indivíduos

População avaliada	Conclusões
Profissionais da saúde	<p>- Proteção indireta (pacientes) Estudos observacionais sugerem redução do número de casos de síndrome gripal e de surto de influenza entre pacientes em instituições de longa permanência, mas houve diferença na definição dos desfechos e na cobertura vacinal, e em um dos estudos só houve benefício para os pacientes que também tinham sido vacinados. Tais estudos tiveram alto risco de viés. Na análise dos ensaios clínicos, observou-se diminuição da mortalidade de pacientes internados, mas não de casos de influenza confirmados por laboratório, infecções do trato respiratório inferior, hospitalizações e óbitos por pneumonia ou após síndrome gripal, o que sugere que o impacto na mortalidade seja devido a outros fatores e não à vacinação.</p> <p>- Proteção direta (profissionais) As evidências de impacto sobre ocorrência de síndrome gripal e absenteísmo nos profissionais de saúde são pouco consistentes.</p>
Pessoas com doença cardiovascular	Há benefício da vacina para aqueles com síndrome coronariana aguda no último ano no desfecho combinado de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, hospitalização por enfarte do miocárdio, angina instável, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, revascularização coronariana de urgência). Não houve diferença estatística quando os desfechos foram avaliados de forma isolada, incluindo mortalidade geral, mas o número de eventos foi pequeno tanto no grupo da vacina quanto no controle.
<i>Pessoas com doença respiratória crônica</i>	
Bronquiectasia	Não foram encontrados ECR.
DPOC	O pequeno benefício verificado na redução do número de exacerbações não foi clinicamente significativo. Não houve diferença estatística para hospitalização e mortalidade.
Asma	Em crianças, não houve diferença nas exacerbações de asma, dias livres de sinais e sintomas, ou absenteísmo escolar. Somente dois estudos avaliaram o impacto em adultos e não foi verificado benefício para hospitalizações, dias livres de sinais e sintomas, ou faltas ao trabalho.
Fibrose cística	Não foram encontrados ECR.

**Tabela 1. (cont.)**

População avaliada	Conclusões
<i>Pessoas com doença imunossupressora</i>	
Crianças em quimioterapia	Só foi identificado um ECR que não avaliou desfechos clínicos.
Malignidade hematológica	Foram combinados dois ECR, um de crianças com leucemia ou linfoma pós-quimioterapia, e outro de adultos com mieloma múltiplo em quimioterapia. Houve benefício na redução de infecções do trato respiratório superior e inferior, e de hospitalização, mas os estudos foram considerados de baixa qualidade e o de mieloma múltiplo contou com apenas 50 participantes. O estudo que envolveu crianças com linfoma ou leucemia (n=182) também mostrou diminuição do número de dias com febre, cursos de antibiótico e dias de ausência à escola.
Pessoas com HIV	Houve redução de casos de síndrome gripal e de influenza confirmada por laboratório (apenas dois ECR combinados para cada análise), mas não havia dado sobre outros desfechos.
Câncer	Dois ECR mostraram benefício para síndrome gripal, mas não foi possível combinar os dados sobre infecção por influenza confirmada por laboratório e não foram avaliados outros desfechos.
Receptores de transplante	Com base na combinação de dois ECR, houve redução de casos de síndrome gripal. Não há evidências sobre influenza confirmada por laboratório ou outros desfechos.
Doença autoimune em tratamento com imunossupressor	Não foi possível combinar os dados de incidência de síndrome gripal. A evidência sobre redução deste desfecho foi considerada limitada e outros desfechos não foram avaliados.
Doença respiratória em tratamento com imunossupressor	Não houve dados suficientes para avaliar a eficácia.

ECR= ensaio clínico randomizado; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV = vírus da imunodeficiência humana

## Conclusões

A vacina contra influenza parece segura, com aumento de efeitos adversos locais quando comparada a placebo, mas em geral leves e transitórios. Houve poucos relatos de aumento de reações adversas sistêmicas e nenhum de efeito grave. Entretanto, a análise de segurança geralmente é um desfecho secundário nos estudos e, muitas vezes, apresenta problemas de falta de padronização dos relatos, ausência de análise estatística comparando o grupo vacinado com o controle, ou mesmo escassez de informações, como relatado por alguns autores neste trabalho.

Quanto à eficácia, para a maioria das situações avaliadas só houve comprovação de benefício da vacina para redução de casos de síndrome gripal e/ou de infecção pelo vírus da influenza confirmada por laboratório, ou não existiam dados disponíveis, ou não foi possível confirmar a eficácia nem para

estes desfechos. Informações sobre impacto em complicações, hospitalização, mortalidade e qualidade de vida em geral foram escassas ou ausentes. Merece destaque a falta de comprovação de benefício da vacina para crianças menores de 2 anos, que têm sido incluídas nas campanhas de vacinação em diferentes países nos últimos anos.

Com base nos resultados encontrados, a realização de campanhas de vacinação deveria ser considerada apenas para pessoas com síndrome coronariana aguda no último ano, idosos vivendo em instituições de longa permanência, e crianças com leucemia ou linfoma. Embora haja uma tendência de benefício da vacina nestes grupos, a evidência disponível ainda não é conclusiva.

Em pessoas com síndrome coronariana aguda, só foi possível demonstrar impacto na redução do desfecho combinado de eventos cardiovasculares maiores, não havendo diferença quando os desfechos foram avaliados de forma isolada.

Embora haja redução de complicações e hospitalização por síndrome gripal e pneumonia em idosos, estes benefícios foram mais relevantes somente em períodos de alta circulação viral (surtos), em que havia similaridade entre as cepas vacinais e circulantes. A redução absoluta verificada na mortalidade por influenza ou pneumonia foi pequena (0,4%), sendo um desfecho pouco frequente, mesmo no grupo controle. Ressalta-se que não houve diferença nos casos de infecção pelo vírus da influenza confirmada por laboratório em nenhum dos cenários avaliados. Tais resultados baseiam-se ainda exclusivamente em estudos observacionais.

Apesar dos resultados promissores em crianças com leucemia ou linfoma, estes decorreram de um único ensaio clínico com 182 participantes.

Portanto, ao contrário do que alguns afirmam, não se pode considerar antiética a realização de estudos que avaliem a eficácia e segurança da vacina contra influenza comparada a placebo. Ensaio clínico controlado e randomizado com qualidade metodológica adequada são necessários em todos os cenários avaliados por este estudo.

### Referências bibliográficas

1. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD005187. Epub 2013/07/25.
2. Dolan GP, Harris RC, Clarkson M, *et al.* Vaccination of health care workers to protect patients at increased risk for acute respiratory disease. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(8):1225-34. Epub 2012/07/31.
3. Jordan R, Wake B, Hawker J, *et al.* Influenza vaccination of health care workers (HCW) to reduce Influenza-related outcomes in high risk patients: a systematic review of clinical and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (HTA) Database.* 2004.
4. Loomba RS, Aggarwal S, Shah PH, *et al.* Influenza vaccination and cardiovascular morbidity and mortality: analysis of 292,383 patients. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(3):277-83. Epub 2011/12/17.
5. 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;310(16):1711-20. Epub 2013/10/24.
6. Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9):CD006218.
7. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD002733.
8. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing Influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD000364. Epub 2013/03/02.
9. Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing Influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(8):CD001753.
10. Goossen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD006484.
11. Cheuk DK, Chiang AK, Lee TL, Chan GC, Ha SY. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(3):CD006505. Epub 2011/03/18.
12. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis.* 2012;206(8):1250-9. Epub 2012/08/21.
13. Yin JK, Chow MY, Khandaker G, *et al.* Impacts on Influenza A(H1N1)pdm09 infection from cross-protection of seasonal trivalent Influenza vaccines and A(H1N1)pdm09 vaccines: systematic review and meta-analyses. *Vaccine.* 2012;30(21):3209-22. Epub 2012/03/06.
14. Luna EJ, Gattas VL. Effectiveness of the Brazilian Influenza vaccination policy, a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2010;52(4):175-81. Epub 2011/07/13.
15. Kuo AM, Brown JN, Clinard V. Effect of Influenza vaccination on international normalized ratio during chronic warfarin therapy. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(5):505-9. Epub 2012/03/28.
16. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology.* 2002;59:1837-47.
17. Beyer WE, Palache AM, Osterhaus AD. Comparison of Serology and Reactogenicity between Influenza Subunit Vaccines and Whole Virus or Split Vaccines: A Review and Meta-Analysis of the Literature. *Clin Drug Investig.* 1998;15(1):1-12.18. Manzoli L, De Vito C, Salanti G, D'Addario M, Villari P, Ioannidis JP. Meta-analysis of the immunogenicity and tolerability of pandemic Influenza A 2009 (H1N1) vaccines. *PLoS One.* 2011;6(9):e24384. Epub 2011/09/15.
18. Marra F, Young F, Richardson K, Marra CA. A meta-analysis of intradermal *versus* intramuscular Influenza vaccines: immunogenicity and adverse events. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(4):584-603. Epub 2012/09/15.