

Artigos

Avaliação sobre a eficácia e segurança da vacina contra Influenza – Parte I

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

1 Introdução

As infecções das vias aéreas superiores (IVAS) são causas frequentes de atendimento nos serviços de atenção primária, de urgência e emergência, em especial nos meses de inverno. Estima-se que o vírus Influenza seja responsável por cerca de 5% a 15% dos quadros de resfriado comum em crianças¹. Acredita-se que em torno de 20% das crianças e 5% dos adultos no mundo todo apresentem um quadro de infecção por este vírus a cada ano. Em crianças abaixo de cinco anos, em torno de 5% a 10% apresentam um episódio de influenza por ano². Em algumas temporadas de inverno, este vírus é responsável por epidemias e às vezes até pandemias, como ocorreu em 2009. Este tipo de infecção é associado com o risco de complicações, hospitalizações, pneumonia e morte, principalmente em idosos e pessoas com problemas crônicos de saúde. Por este motivo, vários países têm realizado campanhas de vacinação contra Influenza voltadas para estes grupos de risco. As crianças também têm sido alvo das campanhas, principalmente as com menos de dois anos, pois nesta faixa etária são frequentes as IVAS. Ao proteger as crianças, acredita-se que diminua a circulação do vírus e, conseqüentemente, reduza o risco de transmissão para pessoas com as quais entrem em contato no domicílio ou na comunidade. No Brasil, a primeira campanha nacional de vacinação contra a gripe acon-

teceu em 1999, e era destinada à população acima de 65 anos de idade. A partir do ano de 2000, foram incluídos os idosos entre 60 e 64 anos de idade. Desde então, esta campanha é realizada anualmente, com ampliação progressiva da população alvo.

Desde 1952, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem um sistema de vigilância implantado em diversos países, entre eles o Brasil, cujo objetivo é identificar as cepas de Influenza circulantes, denominado *WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*. Os dados gerados são utilizados para tentar prever as cepas que estarão presentes na próxima temporada de gripe (influenza) e orientar a produção das vacinas, baseado nas três cepas mais incidentes. Com isto, procura-se obter vacinas com cepas virais mais similares possível às que estarão circulando numa próxima temporada ou epidemia³.

No Brasil, entre 2008 e 2012, ocorreram aproximadamente 26 a 28 mil internações/ano por influenza no SUS, com exceção de 2009, ano da pandemia mundial, em que foram registradas 42.869 internações. Neste período, 56% destes casos ocorreram em crianças com menos de cinco anos de idade e idosos de 60 anos ou mais⁴. Excetuando o ano da pandemia, em que ocorreram 1.818 mortes, o número de óbitos por influenza variou de 170 a 283, entre 2008 e 2011, sendo a maioria de crianças com menos de 5 anos e idosos com 70 anos ou mais (80% em 2008 e 72,5% em 2011)⁵.

Em 2013, o Ministério da Saúde do Brasil recomendou a vacinação de crianças de 6 meses a 2 anos de idade, grávidas, puérperas, idosos com 60 anos ou mais, trabalhadores da saúde, indígenas, população privada de liberdade e pessoas com comorbidades (doenças crônicas respiratórias, cardíacas, renais, hepáticas e neurológicas, diabetes, imunossupressão, transplantados e obesidade grau III)⁶.

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da vacina contra Influenza, de acordo com a faixa etária e a presença de comorbidades.

2 Método

Foi realizada uma busca com o descritor “*influenza vaccines*” no *Medline*, via *Pubmed*, e no *TripDatabase* por revisões sistemáticas e meta-análises publicadas até 5 de janeiro de 2014, com limite para humanos e sem restrição de idioma.

Consideraram-se estudos que compararam a vacina contra Influenza a placebo, a nenhuma intervenção, ou a diferentes tipos de vacina. Dados sobre vacinas em aerossol não foram coletados, visto que estas não são utilizadas no Brasil.

Foram incluídas pesquisas realizadas em diferentes faixas etárias (crianças, adultos e idosos) e sobre pessoas com comorbidades, consideradas como potenciais grupos de risco para complicações da influenza e que fazem parte da população alvo das campanhas nacionais de vacinação, além de outras realizadas com profissionais da saúde ou crianças que avaliaram a proteção direta ou indireta para outros grupos populacionais. Também foram considerados artigos que analisaram a existência de proteção cruzada entre vacinas com diferentes cepas virais. Estudos que comparavam diferentes tipos de vacina, em geral, avaliaram a imunogenicidade e não desfechos clínicos, os quais podem não se correlacionar. Portanto, foram selecionados apenas aqueles que traziam dados sobre efeitos adversos, com comparação entre a vacina e o grupo controle. Aqueles que só citavam o percentual de reações adversas sem estabelecer correlação com o grupo controle não foram incluídos.

Os desfechos avaliados foram a ocorrência de síndrome gripal (casos clínicos semelhantes à gripe) e de Influenza confirmada por laboratório (sorologia, cultura ou biologia molecular); os índices de hospitalização e de mortalidade; a incidência de complicações, tais como pneumonia, otite média aguda e exacerbação de doenças respiratórias preexistentes; os dias de ausência no trabalho ou na escola; o impacto na qualidade de vida; e os efeitos adversos.

Alguns autores abordam a diminuição de casos de síndrome gripal como uma medida de efetividade da vacina. Deve-se levar em conta que vários microrganismos diferentes podem provocar sinais e sintomas semelhantes à influenza, que costuma ser responsável por 5% a 15% dos casos de resfriado comum em crianças¹. A eficácia da vacina medida por este desfecho tende a ser menor, principalmente quando o número de casos realmente causados por Influenza numa determinada temporada é pequeno. Não existem sintomas ou sinais específicos que possam definir de forma acurada que a infecção é causada por Influenza, e os critérios de diagnóstico aplicados nos estudos para definição de um caso clínico são muito variáveis. A análise de outros desfechos, como hospitalização, complicações e mortalidade a partir de casos definidos apenas clinicamente pode gerar uma falsa estimativa de resultados favoráveis da vacina, visto que pode constituir um resultado ao acaso e não um efeito direto da vacinação.

Quanto aos casos de Influenza confirmados por laboratório, o uso de sorologia pode superestimar a eficácia da vacina. A definição de caso dá-se pelo aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos. Uma pessoa que utilizou a vacina tende a ter títulos mais elevados pelo próprio estímulo antigênico da vacina quando comparada a quem não a recebeu. Assim, na ocorrência de síndrome gripal por Influenza, a elevação de anticorpos nas pessoas vacinadas pode não atingir um aumento de quatro vezes, configurando um falso-negativo e diminuindo a confirmação de casos no grupo da vacina comparado ao controle. Um estudo mostrou que em pessoas que receberam vacina trivalente inativada, só 23% dos que tiveram Influen-

za H3N2 confirmada por PCR apresentaram evidência sorológica de infecção. Já no grupo controle, 90% dos casos confirmados por PCR mostraram infecção pela sorologia⁷.

Outros fatores podem afetar a análise de eficácia, como a faixa etária e a presença de algumas comorbidades que podem diminuir a resposta antigênica, o cenário utilizado no estudo (instituições de longa permanência de idosos - ILPI - ou comunidade), a similaridade entre as cepas virais da vacina e as cepas circulantes na população, o momento de aplicação da vacina, a duração do período epidêmico considerada no estudo, e a presença ou ausência e o tamanho relativo da epidemia.

Estudos que não tinham resumo e cujo texto completo não estava disponível foram excluídos, bem como, aqueles que não preencheram os critérios de inclusão ou cujos estudos primários já tinham sido incluídos em meta-análises mais recentes.

Para análise de alguns desfechos, e quando havia dados disponíveis nas revisões sistemáticas, utilizou-se o risco relativo (RR) ou a razão de chances (OR) com efeito fixo na ausência de heterogeneidade entre os estudos primários e com efeito randômico quando esta estava presente. Calculou-se a diferença de risco, expressa como aumento do risco absoluto (ARA) ou redução do risco absoluto (RRA). A partir desta medida de efeito, obteve-se o número necessário vacinar (NNV) ou o número necessário para causar dano (NND), que representam o número de pessoas que precisam ser vacinadas para obter benefício no desfecho avaliado para uma pessoa ou para causar dano, respectivamente.

3 Resultados e discussão

Depois de remover os artigos em duplicata, restaram 356 estudos. Destes, 32 eram revisões sistemáticas ou meta-análises que preencheram os critérios de inclusão. Não foi encontrado estudo com grávidas ou puérperas. Optou-se por incluir uma revisão sistemática que analisou o impacto da campanha de vacinação no Brasil.

Uma meta-análise avaliou separadamente crianças e adultos saudáveis, sendo citada na discussão de ambas as faixas etárias⁸.

Outra meta-análise proveu dados para crianças, adultos e idosos. Só foram considerados os dados sobre adultos, pois os ensaios com crianças já estavam incluídos em outros estudos e a maioria era sobre vacina em aerosol. Com idosos só havia um ensaio, que também utilizou vacina intranasal⁷.

Nesta edição do boletim, serão discutidos os resultados das análises de eficácia e segurança, agrupando os estudos de acordo com o grupo etário.

As conclusões sobre a eficácia da vacina nos diferentes cenários avaliados estão resumidas na Tabelas 1 (nesta edição) e Tabela 2 (próxima edição).

Crianças

Dos seis artigos selecionados, cinco meta-análises⁸⁻¹² avaliaram a eficácia da vacina para crianças saudáveis e uma revisão sistemática¹³ analisou o impacto da vacinação para pessoas que tenham contato com crianças em casa ou na comunidade.

A primeira meta-análise⁹, publicada em 2005, avaliou a eficácia da vacina na redução de casos de síndrome gripal e de casos confirmados por sorologia e cultura. A busca foi limitada ao idioma inglês. Foram considerados os resultados para vacinas inativadas. Tais vacinas reduziram os casos de síndrome gripal em 33% [RR 0,67 (IC 95% 0,58-0,78); RRA 8,28%; NNV 12, estudos heterogêneos], os confirmados por sorologia em 66% [RR 0,34 (0,27-0,43); RRA 17,72%; NNV 5, sem heterogeneidade] e os confirmados por cultura em 66% [RR 0,34 (0,25-0,46); RRA 9,5%; NNV 10, sem heterogeneidade].

Em outra meta-análise¹⁰, de 2007, que também avaliou vacinas inativadas de uso injetável, houve redução de 45% nos casos de síndrome gripal [RR 0,55 (0,45-0,67); I² 70,5%] e de 62% nos confirmados por laboratório [RR 0,38 (0,25-0,55); I² 74,1%]. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de otite média aguda. Os autores estranham a escassez de dados em crianças

¹² próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos; próximo a 25%, baixa heterogeneidade; próximo a 50%, heterogeneidade moderada; e, próximo a 75%, alta heterogeneidade. Fonte: Santos E, Cunha M. Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas. *Millennium* 2013; 44: 85-98.

menores de dois anos, visto que esta faixa etária tem sido alvo de campanhas de vacinação ao redor do mundo. Dos três ensaios que avaliaram crianças nesta idade, um mostrou benefício da vacina na redução de casos de síndrome gripal, enquanto nos outros dois não houve benefício na incidência de casos confirmados por laboratório.

Meta-análise⁸ de 2012 avaliou somente a eficácia da vacina na incidência de casos de Influenza confirmados laboratorialmente, dividindo as análises de acordo com a similaridade entre as cepas circulantes e as vacinais. A busca foi limitada aos idiomas francês, inglês, espanhol e russo. Na análise independente da semelhança entre as cepas virais, as vacinas inativadas reduziram o risco de influenza em 48% [RR 0,52 (0,39-0,69); I² 0%; RRA 2,52%; NNV 39]. Estas vacinas diminuíram o risco em 43% para cepas similares [RR 0,57 (0,37-0,86); RRA 1,91%; NNV 52; somente um ensaio clínico] e não houve diferença estatística para cepas não similares (apenas um ensaio clínico, com pequeno número de eventos - seis em cada grupo). Os autores também realizaram meta-análises de acordo com o percentual de similaridade entre as cepas circulantes e vacinais, classificando como similaridade boa quando a correspondência entre as cepas foi maior ou igual a 75% e pobre quando a correspondência foi menor ou igual a 25%. Para similaridade boa, as vacinas inativadas reduziram casos de influenza em 48% [RR 0,52 (0,32-0,85); I² 41%; RRA 2,89%; NNV 34] e para similaridade pobre o efeito foi marginal com diminuição de 49% [RR 0,51 (0,27-0,97); RRA 4,29%; NNV 23; somente um ensaio clínico].

Outra meta-análise de 2012¹¹ avaliou a eficácia da vacina nas crianças em geral e em diferentes faixas etárias (menores de 2 anos, menores de 6 anos e com mais de 6 anos). Em ensaios clínicos de baixa qualidade, as vacinas inativadas, comparadas a placebo ou a nenhuma intervenção, reduziram a incidência de Influenza confirmada por laboratório nas crianças em geral em 59% [RR 0,41 (0,29-0,59); I² 36%; RRA 18,43%; NNV 5], mas quando avaliadas dentro das diferentes faixas etárias, só houve benefício nas crianças com mais de 6 anos [redução de 69%; RR

0,31 (0,22-0,45); I² 2%; RRA 25,5%; NNV 3]. Para crianças abaixo de 2 anos e abaixo de 6 anos não houve diferença estatisticamente significativa. Em estudos de coorte houve redução de 58% dos casos confirmados por laboratório em crianças em geral [RR 0,42 (0,25-0,73); I² 50%; RRA 10,07%; NNV 9] e de 66% nas menores de 6 anos [RR 0,34 (0,13-0,89); RRA 11,21%; NNV 8; um estudo de coorte]. Não houve diferença em relação ao placebo nas crianças menores de 2 anos e com mais de 6 anos. Os estudos de coorte foram avaliados como tendo alto risco de viés.

Para ensaios clínicos que avaliaram casos de síndrome gripal, as vacinas inativadas reduziram a incidência em 36% nas crianças em geral [RR 0,64 (0,54-0,76); I² 67%; RRA 8,96%; NNV 11], em 28% nas com mais de 6 anos [RR 0,72 (0,66-0,78); I² 34%; RRA 8,67%; NNV 11] e em 61% nas menores de 6 anos [RR 0,39 (0,21-0,69); I² 20%; RRA 19,74%; NNV 5]. A eficácia em crianças com menos de 6 anos torna-se não significativa se os ensaios com alto risco de viés são excluídos da análise. Não havia ensaio clínico avaliando este desfecho especificamente em crianças com menos de 2 anos. Em estudos de coorte, houve diminuição de 47% nos casos clínicos nas crianças em geral [RR 0,53 (0,42-0,67); I² 91%; RRA 15,13%; NNV 6], de 56% nas com mais de 6 anos [RR 0,44 (0,29-0,68); I² 73%; RRA 2,35%; NNV 42], de 26% nas menores de 6 anos [RR 0,74 (0,59-0,93); I² 89%; RRA 3,94%; NNV 25] e de 53% nas com menos de 2 anos [RR 0,47 (0,23-0,93); apenas um ensaio clínico com n=23]. Contudo, estes estudos de coorte foram considerados com alto risco de viés.

Não houve evidência, de ensaio clínico, para redução de casos secundários, doenças do trato respiratório inferior, casos e complicações de otite média aguda e hospitalização por otite média aguda, mas estes dados derivam de poucos ensaios clínicos, muitas vezes de estudos isolados. Um ensaio mostrou diminuição nos dias de escola perdidos [diferença média -4,23 (-6,81 a -1,65)], mas não houve benefício em outros dois estudos.

Outra meta-análise, publicada em 2013¹², também demonstrou eficácia das vacinas inativadas para casos de Influenza confirmados por laboratório e casos de síndrome gripal combinando resultados de ensaios clínicos e de estudos de coorte. Entretanto, demonstrou somente os dados de risco relativo, mas não os números absolutos para permitir a estimativa da diferença de risco absoluto e do número necessário vacinar (NNV). Também combinou nas análises estudos com avaliação por protocolo e por intenção de tratar. Um estudo de coorte mostrou redução de hospitalização por Influenza A de 71% em crianças de 6 meses a 6 anos de idade e de 72% por Influenza B. Porém, não foi relatado o intervalo de confiança e a qualidade da evidência foi considerada baixa. A qualidade do estudo foi classificada como baixa, segundo o GRADE* (avaliado pelos autores).

Revisão sistemática¹³ avaliou o impacto da vacinação de crianças para pessoas que tenham contato com elas em casa ou na comunidade. Seis ensaios clínicos limitados avaliaram a redução de casos de síndrome gripal ou de Influenza confirmados por cultura ou sorologia. Não houve benefício para casos confirmados por laboratório e os resultados foram contraditórios quanto aos casos clínicos. De modo geral, os estudos tiveram importantes limitações metodológicas, como randomização incerta, ausência de cegamento dos avaliadores, medida como desfecho secundário sem análise de poder estatístico e vacinação de parte dos contatos domiciliares. Dois estudos observacionais avaliaram o impacto na comunidade. Um deles mostrou benefício na comparação entre duas cidades, uma submetida à vacinação e outra como controle. No entanto, os critérios de seleção e de definição de casos foram diferentes nas duas cidades e não foi realizada análise estatística para a incidência de casos de gripe observados nos dois contextos. Outro estudo comparou diferentes cidades, a partir de uma amostra de pessoas de um plano de saúde específico. Porém, não descreveu se havia diferenças entre a população do plano e a população geral

das cidades, e a cobertura vacinal foi baixa. Um estudo ecológico conduzido no Japão, de 1949 a 1999, mostrou redução na mortalidade por pneumonia e influenza na população a partir de 1957, quando foi instituído um programa de vacinação para crianças escolares que atingiu cerca de 80% de cobertura. O tipo de estudo não permite estabelecer causalidade e descartar fatores confundidores, como o envelhecimento populacional e o rápido crescimento econômico do Japão. O período de inverno utilizado para coleta dos dados também foi maior do que o período usual de aparecimento de casos de influenza. De qualquer forma, houve uma reversão na redução da mortalidade depois que a vacinação deixou de ser obrigatória em 1987, com coberturas caindo para próximo de zero, a qual não pôde ser explicada pelos fatores confundidores.

Os relatos de efeitos adversos nos estudos com crianças foram escassos e o uso de diferentes definições e formas de reportá-los, principalmente quanto aos efeitos locais, impediram sua combinação numa meta-análise¹¹. Ensaios clínicos sobre vacinas inativadas limitaram-se a descrever sua incidência sem estabelecer uma correlação estatística entre grupos vacinados e controle. Num estudo de coorte não ocorreu diferença estatística, quanto às reações adversas sistêmicas, entre a vacina e o placebo. Outro estudo de coorte avaliou efeitos adversos de longo-prazo para doenças cardiovasculares, do trato respiratório superior, do estômago e intestino, cutâneas, alérgicas e infecciosas. As incidências foram raras e não houve diferença entre o grupo vacina e o controle. Também não houve diferença entre vacina e placebo para aumento de temperatura, reações locais, cefaleia e secreção na nasofaringe numa outra coorte, não havendo relatos de reações locais ou sistêmicas graves.

Adultos

Foram encontradas quatro meta-análises^{7,8,14,15} e uma revisão sistemática¹⁶ que avaliaram a vacina contra Influenza na população adulta saudável.

* GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Uma das meta-análises¹⁴ incluiu ensaios clínicos (randomizados e quase-randomizados) em que 75% ou mais da amostra tivessem entre 14 e 60 anos. A vacina inativada aplicada por via injetável apresentou uma redução nos casos de síndrome gripal [RR 0,71 (0,58-0,88)], com uma diferença de risco absoluto de 5% (2%-8%), NNV 20 (12,5-50) e significativa heterogeneidade (dados não apresentados pelos autores). Houve também diminuição dos casos de Influenza confirmados por sorologia [RR 0,35 (0,21-0,56)], mas não foram apresentados os números absolutos. Os resultados foram semelhantes na avaliação de estudos cujas vacinas seguiam as recomendações da OMS ou de governos locais. Não houve diferença estatística quanto aos dias de ausência ao trabalho, admissões hospitalares e complicações. Com relação às reações adversas, as vacinas inativadas causaram mais dor e sensibilidade no local da aplicação do que placebo [RR 2,1 (1,4-3,4)]. Não houve diferença estatística quanto à incidência de eritema e endurecimento local, e de efeitos adversos sistêmicos.

Em outro estudo¹⁵, realizou-se meta-análise de ensaios clínicos comparando a vacinação contra Influenza com placebo ou outras vacinas em que pelo menos 70% dos participantes tivessem entre 15 e 65 anos. A busca foi limitada ao idioma inglês. As vacinas inativadas injetáveis reduziram o risco de síndrome gripal em 23% [RR 0,77 (0,7-0,85); sem heterogeneidade significativa] e de Influenza confirmada por laboratório em 67% [RR 0,33 (0,24-0,45); com heterogeneidade entre os ensaios]. A qualidade dos estudos primários, avaliada pelas escalas de Chalmers e Jadad, e pelos componentes de Schulz, influenciou as medidas de efeito, aproximando a estimativa de casos de síndrome gripal da insignificância estatística, principalmente para o componente de Schulz de geração da randomização, em que os ensaios considerados adequados tiveram IC 95% de 0,83-0,99.

Outra meta-análise⁹ avaliou a eficácia da vacina em reduzir a incidência de casos de Influenza confirmados laboratorialmente, dividindo as análises de acordo com a si-

milaridade entre as cepas circulantes e as vacinais. A busca foi limitada aos idiomas francês, inglês, espanhol e russo. Na análise independente da correspondência entre as cepas virais, as vacinas inativadas reduziram o risco de influenza em 59% [RR 0,41 (0,34-0,50); I² 30%; RRA 1,68%; NNV 59]. Nas avaliações para cepas similares e não similares, estas vacinas diminuíram o risco de influenza em 70% [RR 0,3 (0,2-0,45); I² 65%; RRA 1,11%; NNV 90] e 55% [RR 0,45 (0,35-0,58); I² 0%; RRA 0,48%; NNV 208], respectivamente. Os autores também realizaram meta-análises de acordo com o percentual de similaridade entre as cepas circulantes e vacinais, classificando como similaridade boa quando a correspondência entre as cepas foi maior ou igual a 75% e pobre quando a correspondência foi menor ou igual a 25%. Para similaridade boa as vacinas inativadas reduziram casos de influenza em 57% [RR 0,43 (0,32-0,57); I² 28%; RRA 1,31%; NNV 76] e para similaridade pobre, em 50% [RR 0,5 (0,32-0,78); I² 31%; RRA 1,77%; NNV 56].

Estudos que utilizaram infecção por Influenza confirmada por PCR ou cultura foram analisados em outra meta-análise⁸, já que a confirmação sorológica pode superestimar o efeito da vacina. Entretanto, a busca foi limitada ao Medline e ao idioma inglês e apenas um autor fez a avaliação inicial quanto à potencial elegibilidade dos estudos. Em adultos saudáveis, de 18 a 64 anos, ensaios clínicos demonstraram que a vacina triviral inativada reduziu o risco em 59% [RR 0,41 (0,33-0,49); RRA 1,56%; NNV 64]. Ressalta-se que a incidência de Influenza confirmada por PCR ou cultura em adultos no grupo controle foi de apenas 2,73%.

A revisão sistemática¹⁶ limitou a busca ao Medline, ao registro de ensaios clínicos da Cochrane, e aos idiomas francês e inglês. Concluiu que a maioria dos ensaios apontou para um efeito favorável da vacinação sobre a incidência de influenza, mas a redução de risco relativo em adultos saudáveis variou entre os estudos de 0% a 91% e não houve evidência de redução de hospitalização ou de complicações da doença.

Idosos

Três meta-análises sobre idosos foram selecionadas¹⁷⁻¹⁹.

A primeira delas¹⁷, publicada em 1995, realizou busca somente na base de dados Medline e restrita ao idioma inglês. Resultou em 20 estudos de coorte que foram combinados, mostrando que em pacientes vacinados houve redução de 44% [OR 0,56 (0,39-0,68)] do risco de doença do trato respiratório superior, de 47% [OR 0,53 (0,35-0,66)] para pneumonia, de 50% [OR 0,5 (0,28-0,65)] para hospitalização, e 32% [OR 0,68 (0,56-0,76)] para mortalidade. Heterogeneidade foi encontrada na análise de doença respiratória e pneumonia. Esta revisão ainda descreveu três estudos de caso-controle e um ensaio clínico randomizado (ECR). Destes, somente um estudo de caso-controle não foi incluído em revisões sistemáticas melhor estruturadas.

O impacto da vacinação em população de indivíduos com mais de 65 anos também foi avaliado por meta-análise¹⁸ de estudos observacionais (coorte e caso-controle) que tiveram como desfechos, principalmente, hospitalização e/ou óbito e, em alguns casos, consultas e eventos cardiovasculares. Os autores identificaram que, de acordo com os estudos de coorte, houve redução de 26% no risco de hospitalização por pneumonia ou influenza em pessoas vacinadas em relação às não-vacinadas [RR 0,74 (0,68-0,81); I² 72,3%; RRA 1,34%; NNV 74]. Na análise combinada de apenas dois estudos de coorte não ocorreu diferença na mortalidade por alguma complicação relacionada à influenza. Em relação aos estudos de caso-controle, os resultados utilizaram como desfecho, principalmente, hospitalização por pneumonia ou influenza, tendo sido encontrada uma redução de 41% [OR 0,59 (0,49-0,68)].

A colaboração Cochrane também realizou uma meta-análise¹⁹ acerca da utilização de vacinas para prevenir influenza em idosos. Foram buscados estudos até outubro de 2009 e incluíram-se ensaios clínicos randomizados e quase randomizados, estudos de coorte e caso-controle (75 estudos incluídos, 68 avaliaram eficácia/efetividade e 8 segurança). Os autores procuraram dividir a

análise de acordo com o tipo do estudo, cenário (ILPI ou comunidade), períodos de alta ou baixa circulação viral e similaridade entre as cepas de vírus vacinais e as circulantes.

Foram identificados cinco ECR. Não foi possível chegar a uma conclusão importante na análise destes estudos, devido à heterogeneidade (diferentes vacinas, cenários, tempo de seguimento e definições de desfecho). Com base nos resultados de dois estudos que puderam ser agrupados em meta-análise, a vacina foi melhor que placebo contra casos de síndrome gripal em idosos vivendo na comunidade [RR 0,59 (0,47-0,73); I² 0%; RRA 4,35%; NNV 22]. A combinação de três estudos realizados em diferentes cenários (comunidade, hospital psiquiátrico e ILPI) mostrou redução do risco de Influenza confirmada por laboratório [RR 0,42 (0,27-0,66); I² 0%; RRA 3,35%; NNV 29].

Trinta estudos de coorte em ILPI contribuíram com informações. Durante períodos de alta circulação viral, a vacina teve efetividade de 23% [RR 0,77 (0,64-0,94); I² 68%; RRA 8,98%; NNV 11], em relação ao não uso da vacina, na redução de casos de síndrome gripal quando as cepas vacinais eram semelhantes às circulantes. Não houve diferença estatística quando a similaridade não era adequada ou era desconhecida. A heterogeneidade destes dados foi considerada alta, mesmo entre dados da mesma ILPI, quando alas diferentes eram avaliadas. A vacina não foi eficaz contra Influenza confirmada por laboratório, tanto no cenário onde havia similaridade entre as cepas virais, como quando esta era ausente ou desconhecida. Ainda em períodos de alta circulação viral, a eficácia da vacina em prevenir pneumonia foi de 46% [RR 0,54 (0,42-0,7); I² 0%; RRA 3,59%; NNV 27] quando havia semelhança entre as cepas circulantes e as das vacinas. No entanto, ela foi ineficaz quando não havia similaridade ou esta era desconhecida. A vacina teve efetividade de 45% [RR 0,55 (0,36-0,84); I² 0%; RRA 3,06%; NNV 32] em evitar hospitalização por casos de síndrome gripal ou pneumonia, nos casos onde havia similaridade adequada. Onde esta era inexistente ou desconhecida, dois estudos reportaram efeito não significativo.

Quando considerados períodos de baixa circulação viral em ILPI, a vacina diminuiu de forma marginal [RR 0,67 (0,46-0,98); I² 57%] os casos de síndrome gripal e não teve efeito sobre Influenza confirmada por laboratório. Vacinas preveniram internação por pneumonia ou influenza em 68% [RR 0,32 (0,14-0,76); I² 63%] baseado somente em dois estudos, um deles com alto risco de viés. Todas estas comparações foram realizadas com vacinas similares às cepas circulantes.

Os estudos de coorte envolvendo idosos em ILPI ainda demonstraram que a vacinação teve um efeito significativo em prevenir mortes devido à influenza ou pneumonia [RR 0,46 (0,33-0,63); I² 11%; RRA 0,4%; NNV 250]. Tal desfecho ocorreu em somente 1,14% do grupo controle. A redução na mortalidade geral foi avaliada em apenas um pequeno estudo [n=305; RR 0,40 (0,21-0,77); RRA 10,56%; NNV 9].

Foram incluídos 21 estudos de coorte em idosos da comunidade. Neste grupo de pacientes, a vacina não foi efetiva para prevenir casos de síndrome gripal, Influenza confirmada por laboratório ou pneumonia. Não foi possível avaliar adequadamente todos os desfechos de acordo com circulação viral ou similaridade entre as cepas vacinais e as circulantes, devido à pequena quantidade de estudos em cada um destes cenários. Mortalidade por doença respiratória não foi significativamente afetada pela vacinação. A vacina reduziu a hospitalização por influenza ou pneumonia [RR 0,74 (0,62-0,88); I² 91%; RRA 0,8%; NNV 125] e a mortalidade geral [RR 0,59 (0,5-0,7); I² 74%; RRA 0,73%; NNV 136] quando similar às cepas circulantes durante epidemia. A hospitalização por estas causas e a mortalidade geral no grupo controle ocorreram em somente 1,69% e 1,91%, respectivamente. Os autores destacam o inusitado destes achados, imputando-os possivelmente ao viés de seleção e confundimento dos estudos observacionais.

A revisão analisou também os dados advindos de estudos de coorte em idosos da comunidade com risco de complicações por influenza. Pacientes com qualquer condição clínica como doença pulmonar, cardiopatia, insuficiência renal, diabetes ou outras do-

enças endócrinas, imunodeficientes ou com doenças imunossupressoras, câncer, demência, acidente vascular encefálico, vasculite ou doença reumática foram considerados neste grupo. Seis estudos aportaram informações. O único desfecho com diferença estatística foi a mortalidade geral, mas com efeito marginal [RR 0,39 (0,16-0,97)] e alta heterogeneidade (I² 94,1%). Em idosos sem os problemas clínicos acima, o único desfecho relevante foi redução de admissão hospitalar por influenza ou pneumonia [RR 0,50 (0,40-0,63)]. Esta informação adveio da análise de apenas um estudo. Não houve diferença em favor da vacina com relação à incidência de influenza, hospitalização por qualquer doença respiratória ou por cardiopatia, mortes por doença respiratória ou mortalidade geral. Sete estudos de coorte em idosos da comunidade realizaram ajustes para fatores de confusão como idade, sexo, tabagismo e comorbidades, e os seguintes desfechos aferidos foram significativos em favor da vacina: hospitalização por influenza ou pneumonia [OR 0,73 (0,67-0,79); I² 24%], hospitalização por doença respiratória [OR 0,78 (0,72-0,85); I² 65%], hospitalização por doença cardíaca [OR 0,76 (0,70-0,82); I² 0%] e mortalidade geral [OR 0,53 (0,46-0,61); I² 85%].

Quando analisados os 12 estudos de caso-controle incluídos na meta-análise, concluiu-se, antes de realizar ajustes para fatores de confusão, que a vacinação não teve benefício para internação por doenças respiratórias em geral, admissão hospitalar por pneumonia ou influenza em idosos da comunidade, hospitalizações por casos de síndrome gripal ou mortalidade por influenza ou pneumonia. Após ajustes, mostrou-se que a vacina reduziu o risco de morte por influenza ou pneumonia [OR 0,74 (0,60-0,92); I² 0%] e evitou internação por influenza e pneumonia [OR 0,59 (0,47-0,74); I² 44%], assim como por doenças respiratórias em geral [OR 0,71 (0,56-0,90); I² 61%].

Em termos de segurança da vacina, observou-se, após análise de 4 ECR, que não há diferença entre vacina e placebo na ocorrência de efeitos adversos sistêmicos (mal-estar geral, febre, náusea, cefaleia).

Efeitos adversos locais, como sensibilidade ou dor no braço, foram significativamente mais frequentes com a vacinação [RR 3,56 (2,61-4,87); I² 0%; ARA 9,78%; NND 10].

Os autores concluem que, de acordo com a evidência disponível, a efetividade da vacina em idosos é modesta, independente do local (em especial em idosos da comunidade),

desfecho, população, desenho da pesquisa, e ressalta a heterogeneidade dos estudos analisados. Eles destacam preocupação com a baixa qualidade da evidência existente, a escassez de ensaios clínicos sobre o tema e a permissividade de variações nas interpretações de resultados gerados por evidência não submetida a randomização e muito mais suscetível a viés.

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

População Avaliada	Conclusões
Crianças	Há evidência de redução de casos de síndrome gripal e de Influenza confirmada por laboratório. Os dados são escassos para outros desfechos (complicações, hospitalização e ausência dos pais ao trabalho ou das crianças à escola) e para menores de 2 anos, não permitindo conclusões definitivas. Também não há comprovação clara de benefício da vacinação de crianças para pessoas que tenham contato com elas em casa ou na comunidade.
Adultos jovens	Há evidência de redução de casos clínicos de gripe e de Influenza confirmada por laboratório, mas a diferença de risco absoluto para casos de confirmação laboratorial foi inferior a 2% em todas as análises que permitiram esta estimativa. Não há comprovação de diminuição de dias de ausência ao trabalho, hospitalização e complicações.
Idosos	Os principais resultados, descritos abaixo, derivam de estudos de coorte, visto que cinco ECR não permitiram conclusões importantes devido à heterogeneidade (diferentes vacinas, cenários, tempo de seguimento e definições de desfecho). - ILPI Em períodos de alta circulação viral e semelhança entre as cepas vacinais e circulantes, houve redução de casos de síndrome gripal, pneumonia, hospitalização por síndrome gripal ou pneumonia. Quando não havia semelhança entre as cepas ou esta era desconhecida, o único destes desfechos com efeito benéfico foi a diminuição de casos de pneumonia. Em período de baixa circulação viral, a redução de síndrome gripal beirou a insignificância estatística, e a diminuição de internação por pneumonia ou influenza baseou-se somente em dois estudos com grande heterogeneidade e risco de viés. A vacinação não impactou nos casos de Influenza confirmada por laboratório, independentemente da existência ou não de similaridade entre as cepas virais e da circulação viral. Houve diminuição das mortes por influenza ou pneumonia, mas a diferença de risco foi de apenas 0,4%, sendo que tal desfecho ocorreu somente em 1,14% do grupo controle. A redução na mortalidade geral foi observada em apenas um pequeno estudo. - Comunidade A vacina não reduziu síndrome gripal, casos de Influenza confirmados por laboratório, pneumonia e mortalidade por doenças respiratórias em geral. Houve benefício para hospitalização por influenza ou pneumonia e mortalidade geral, mas a diferença de risco foi pequena (0,8% e 0,73%, respectivamente) e ocorreram poucos eventos, mesmo no grupo controle. Dada à ausência de benefício para os outros desfechos, tais resultados são questionáveis.

ECR= ensaio clínico randomizado; ILPI = instituição de longa permanência para idosos

Na próxima edição, serão discutidos os resultados de acordo com a presença de comorbidades que possam representar fator de risco para complicações da influenza e outras situações específicas

(proteção cruzada, campanhas de vacinação no Brasil). Por fim, serão apresentados estudos que contribuíram com dados adicionais sobre efeitos adversos.

4 Referências bibliográficas

1. Pappas DE, Hendley JO. The common cold in children: Clinical features and diagnosis. UpToDate Online. 2014.
2. Infecção por Influenza. BMJ Best Practice (online). 2014.
3. World Health Organization. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). [Internet]. [cited in 06.05.2014]. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
4. Saúde Md, (DATASUS) DIdS. Informações de saúde (TABNET): epidemiológicas e morbidade.
5. Saúde Md, (DATASUS) DIdS. Informações de saúde (TABNET): estatísticas vitais.
6. Saúde Md, (SI-PNI) SIdPNdI. Campanha nacional de vacinação contra gripe 2013.
7. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal Influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. 2012;31(1):49-57. Epub 2012/11/13.
8. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of Influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(1):36-44. Epub 2011/10/29.
9. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*. 2005;23(22):2851-61. Epub 2005/03/23.
10. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of Influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(2):97-106. Epub 2007/01/30.
11. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing Influenza in healthy children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;8:CD004879. Epub 2012/08/17.
12. Luksic I, Clay S, Falconer R, Pulanic D, Rudan I, Campbell H, et al. Effectiveness of seasonal Influenza vaccines in children -- a systematic review and meta-analysis. *Croatian medical journal*. 2013;54(2):135-45. Epub 2013/05/01.
13. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, et al. Universal vaccination of children against Influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine*. 2006;24(8):1047-62. Epub 2005/11/22.
14. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of Influenza in healthy adults. *Vaccine*. 2000;18(11-12):957-1030. Epub 1999/12/11.
15. Villari P, Manzoli L, Boccia A. Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of Influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis. *Vaccine*. 2004;22(25-26):3475-86. Epub 2004/08/17.
16. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of Influenza in the general population. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2004;171(10):1213-22. Epub 2004/11/10.
17. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of Influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Annals of internal medicine*. 1995;123(7):518-27. Epub 1995/10/01.
18. Moreno J, De la Hoz F, Rico A, Cotes K, Porras A. [Flu vaccine effectiveness: a metaanalysis]. *Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud*. 2009;29(1):87-97. Epub 2009/09/17. Efectividad de la vacuna contra Influenza: metanálisis de literatura.
19. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing Influenza in the elderly. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(2):CD004876. Epub 2010/02/19.