

Vacina contra o Vírus da *Influenza* e Mortalidade por Doenças Cardiovasculares na Cidade de São Paulo

Vaccination against the Influenza virus and Mortality due to Cardiovascular Diseases in the city of Sao Paulo

Antonio de Padua Mansur, Desidério Favarato, José Antonio F. Ramires

Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A influência da vacinação contra o vírus da gripe na mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) é controversa.

Objetivo: Analisar a mortalidade por DCV antes e depois do início da vacinação contra a gripe na cidade de São Paulo.

Métodos: Analisou-se a mortalidade por doenças isquêmicas do coração (DIC), doenças cerebrovasculares (DCbV) e por causas externas (CE) na população da região metropolitana de São Paulo com idade ≥ 60 anos, antes e depois do programa de vacinação contra a gripe. As estimativas da população e os dados de mortalidade foram, respectivamente, obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE; www.ibge.gov.br) e do Ministério da Saúde (www.datasus.gov.br) para o período entre 1980 e 2006. O risco de morte foi ajustado pelo método direto, em que se utilizou a população padrão (mundial) referente a 1960.

Resultados: As comparações entre as inclinações das linhas de regressão foram semelhantes para as DCbV ($p = 0,931$) e CE ($p = 0,941$), porém, para as DIC ($p = 0,022$), observou-se significativa redução da linha do período pós-vacina quando comparada com a linha do período pré-vacina. Mudança na tendência da mortalidade após 1996 foi significativa somente para as DIC ($p = 0,022$), permanecendo inalterada para as DCbV ($p = 0,931$) e CE ($p = 0,941$).

Conclusão: A vacinação contra a gripe associou-se a significativa redução da mortalidade por DIC. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 395-399)

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares/epidemiologia, isquemia miocárdica, vacinas contra *influenza*, *influenza* humana.

Summary

Background: The effect of vaccination against the influenza virus on the mortality due to cardiovascular diseases (CVD) remains controversial.

Objective: To analyze the mortality by CVD before and after the start of the vaccination against the Influenza virus in the city of Sao Paulo, Brazil.

Methods: We analyzed the mortality due to ischemic heart diseases (IHD), cerebrovascular diseases (CbVD) and external causes (EC) in the population of the metropolitan region of the city of Sao Paulo, Brazil, aged ≥ 60 years, before and after the start of the vaccination program against Influenza. The population estimates and mortality data were obtained, respectively, from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE; www.ibge.gov.br) and from the Brazilian Ministry of Health (www.datasus.gov.br) for the period between 1980 and 2006. The risk of death was adjusted by the direct method, using the 1960 world standard population.

Results: The comparisons between the inclinations of the regression lines were similar for CbVD ($p = 0.931$) and EC ($p = 0.941$); however, for IHD ($p = 0.022$), a significant decrease was observed in the regression line of the post-vaccination period, when compared to the pre-vaccination period. A change in the tendency towards mortality after 1996 was significant only for the IHD ($p=0.022$), remaining unaltered for the CbVD ($p=0.931$) and EC ($p=0.941$).

Conclusion: The vaccination against the Influenza virus was associated with a significant decrease in the mortality due to IHD. (Arq Bras Cardiol 2009;93(4):367-371)

Key words: cardiovascular diseases/epidemiology; myocardial ischemia; influenza vaccines; influenza, human.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Antonio de Padua Mansur •

Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: pmansur@cardiol.br, corantonio@incor.usp.br

Artigo recebido em 10/03/09; revisado recebido em 25/06/09; aceito em 07/08/09

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte na cidade de São Paulo. Destas, as doenças isquêmicas do coração (DIC) predominam sobre as doenças cerebrovasculares (DCbV). Ambas as doenças vêm mostrando redução na mortalidade¹. As principais causas dessas reduções são desconhecidas. Melhorias nas condições socioeconômicas e no acesso ao sistema de saúde podem ser possíveis justificativas. A infecção pelo vírus da *influenza* está associada a maior mortalidade por DCV²⁻⁵. Desde 2006, as diretrizes da *American Heart Association* e da *American College of Cardiology* recomendam a vacinação contra o vírus da *influenza* nos pacientes com doença aterosclerótica em geral⁶. A recomendação é classe I (em que há evidências conclusivas ou, na sua falta, consenso de que o procedimento é seguro e útil/eficaz) com nível de evidência B (dados obtidos com base em metanálise menos robusta, em um único estudo randomizado ou em estudos não randomizados). Essa recomendação foi baseada no fato de que pacientes com doenças isquêmicas do coração estão sob maior risco de complicações cardiovasculares para a gripe⁷. Por sua vez, a Sociedade Europeia de Cardiologia não recomenda a vacinação em pacientes com DIC ou insuficiência cardíaca congestiva, pois ainda não existem estudos clínicos adequados⁸. A vacinação também não é recomendada na prevenção secundária das DIC pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Este estudo teve como objetivo analisar a influência da vacinação contra o vírus da *influenza* na mortalidade por DCV na cidade de São Paulo, em indivíduos com idade ≥ 60 anos, que é a faixa etária usada, desde 1996, no Brasil para as campanhas de vacinação contra a gripe.

Métodos

Analisou-se a mortalidade por DIC, DCbV e CE na população da região metropolitana de São Paulo em indivíduos com ≥ 60 anos, antes e depois do programa de vacinação contra a gripe. As estimativas da população e os dados de mortalidade para DIC, DCbV e CE foram, respectivamente, obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e do Ministério da Saúde para o período entre 1980 e 2006. As estimativas da população foram obtidas dos censos de 1980, 1991 e 2000; da contagem de 1996 e das projeções intercensárias de 1981 a 2006. Os óbitos, de 1980 a 1995, foram classificados de acordo com a CID-9, na 9ª Conferência de Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID), de 1975, cujos padrões foram adotados pela 20ª Assembleia Mundial da Saúde. Na CID-9, os códigos para população de 1980 a 1995 eram: de 410 a 414 para DIC, de 430 a 438 para DCbV e de E470 a E56 para CE. A mortalidade de 1996 a 2006 foi classificada pela CID-10: códigos de I20 a I25 para DIC, de I60 a I69 para DCbV e de V01 a Y98 para CE. O risco de morte foi ajustado pelo método direto em que se utilizou a população padrão (mundial) referente a 1960⁹. Os dados de mortalidade, por 100 mil habitantes, e suas variações percentuais foram analisados na população geral com idade igual ou superior a 60 anos para os períodos pré-vacina, entre 1980 e 1995, e após o início da vacinação, entre 1996 e 2006. As CE foram usadas como grupo controle, pois a influência da vacinação para gripe sobre a mortalidade

por CE é praticamente nula. Utilizaram-se dois métodos: de regressão linear simples para análise dos coeficientes de mortalidade dos períodos e o de comparação entre as inclinações das linhas de regressões lineares simples entre períodos para as respectivas doenças. O *software* usado foi o Primer of Biostatistics, versão 4.02.

Resultados

A tabela 1 apresenta as tendências do risco de morte por DIC, DCbV e CE da população da região metropolitana de São Paulo, de 1980 a 2006. Entre 1980 a 2006, observou-se significativa redução da mortalidade por DIC (-36,1%), DCbV (-47,7%) e CE (-12,4%). Pela análise de regressão linear simples, observou-se, respectivamente, para DIC, DCbV e CE tendência decrescente do coeficiente padronizado inicial médio para o período de 489,21 ($p = 0,378$), 541,56 ($p = 0,037$) e 111,21 ($p = 0,611$), com declínio de -2,03, -8,24 e aumento por CE de 0,26 morte por 100 mil habitantes por ano. No período pré-vacina, entre 1980 a 1995, observou-se discreta e não significativa redução da mortalidade por DIC (-9,3%) e CE (-8,5%), mas significativa redução da mortalidade por DCbV (-31,4%). Pela análise de regressão linear simples, observou-se, respectivamente, para DIC e CE tendência decrescente não significativa do coeficiente padronizado inicial para o período de 517,42 ($p = 0,151$) e 122,69 ($p = 0,414$), com declínio de -1,49 e -0,29 morte por 100 mil habitantes por ano. Porém, para esse mesmo período, observou-se para DCbV significativa redução do coeficiente padronizado inicial para o período de 645,18 ($p < 0,0001$), com declínio de -13,32 mortes por 100 mil habitantes por ano. Para o período pós-vacina, entre 1996 a 2006, constatou-se significativa redução da mortalidade por DIC (-30,2%) e DCbV (-25,3%), porém a redução da mortalidade por CE (-1,2%) foi significativamente menor. Pela análise de regressão linear simples, verificou-se, respectivamente, para DIC e DCbV significativa redução do coeficiente padronizado inicial para o período de 529,71 ($p < 0,0001$) e 491,44 ($p < 0,0001$), com declínio de -17,55 e -14,55 mortes por 100mil habitantes por ano. Porém, observou-se para as CE coeficiente padronizado médio para o período de 105,89 ($p = 0,542$), com discreto declínio de -0,49 morte por 100 mil habitantes por ano. As comparações entre as inclinações das linhas de regressão foram semelhantes para as DCbV ($p = 0,931$) e CE ($p = 0,941$), no entanto, para as DIC ($p = 0,022$), observou-se significativa redução da linha do período pós-vacina quando comparada com a linha do período pré-vacina (Figura 1).

Discussão

Este estudo constatou uma significativa associação do início da vacinação contra a gripe com acentuada e constante redução da mortalidade por DIC na população com idade ≥ 60 anos da região metropolitana de São Paulo. Entretanto, as tendências de mortalidade por DCbV e CE permaneceram inalteradas. A mortalidade por DCbV continuou em queda, enquanto as CE permaneceram estáveis. A análise de dados epidemiológicos anteriores mostram uma sólida associação entre a DIC e as epidemias causadas pelos vírus da *influenza*¹⁰. Estudos anteriores constataram a redução da mortalidade por

Tabela 1 – Risco de morte, por 100 mil habitantes, por doenças isquêmicas do coração (DIC), cerebrovasculares (DCbV) e causas externas (CE) e a variação percentual (VP%) dos períodos pré (1980-1995) e pós-vacinação (1996-2006) na população ≥60 anos, na região metropolitana de São Paulo – 1980-2006

Ano	DIC	DCbV	CE
1980	555,53	679,77	123,37
1981	528,65	635,1	112,76
1982	494,64	595,36	117,47
1983	489,48	590,38	133,01
1984	489,31	558,3	125,93
1985	500,69	566,52	109,95
1986	483,5	528,1	123,26
1987	516,58	490,22	121,68
1988	522,59	544,14	123,22
1989	510,56	506,07	123,11
1990	497,76	506,64	120,92
1991	492,34	457,93	123,9
1992	491,08	453,31	112,91
1993	510,51	468,67	125,6
1994	488,42	464,81	113,38
1995	503,8	466,38	112,93
VP%1980-1995	-9,31183	-31,3915	-8,46235
1996	508,72	475,69	109,34
1997	508,59	477,63	114,93
1998	482,2	452,37	103,72
1999	476,6	477,87	107,44
2000	422,3	385,09	91,03
2001	407,16	366,44	98,52
2002	388,97	374,42	88,94
2003	395,23	352,98	98,96
2004	379,09	381,05	102,54
2005	344,2	346,25	108,54
2006	355,09	355,48	108,04
VP%1980-2006	-36,0809	-47,7058	-12,426
VP%1996-2006	-30,1993	-25,2707	-1,18895

DIC após vacinação contra gripe, no entanto o período de seguimento nesses trabalhos foi pequeno. Gurfinkel e cols.¹¹, em seguimento de 6 meses, observaram 2% de mortalidade no grupo vacinado e 8% no controle [OR 0,25; (IC95%: de 0,07 a 0,86); $p = 0,01$]. Morte, infarto do miocárdio ou hospitalização por síndrome coronária aguda (SCA) ocorreram em 11% dos pacientes vacinados e 23% no grupo-controle¹¹. Em seguimento de 1 ano na mesma população, esses autores mostraram a continuidade dos efeitos benéficos

da vacinação¹². Ciszewski e cols.¹³, em estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, analisaram em 658 pacientes com doença arterial coronária (DAC). estável e eventos coronários em 12 meses de seguimento. Os autores constataram no grupo vacinado 6,02% de eventos coronários e 9,97% no grupo placebo [HR = 0,54; (IC95%: 0,29–0,99), $p = 0,047$].

Dois pontos importantes devem ser observados nesses estudos: foi aplicada uma única dose de vacina e os efeitos benéficos da vacinação não se restringiram ao período epidêmico da gripe. A redução dos eventos coronários foi ainda maior nos meses finais dos estudos. Dessa forma, o efeito de repetidas doses de vacina na população é desconhecido. Portanto, nosso estudo pode ser indicativo e resultado do efeito de doses repetidas da vacina na população, pois mostrou uma constante redução da mortalidade por DIC após início da vacinação, o que pode sugerir um efeito cumulativo na mortalidade.

Nos Estados Unidos, em 2003-2004, somente 43% dos trabalhadores na área da saúde foram vacinados¹⁴. Esse resultado foi semelhante ao observado em 2006 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, instituição pública com quase 20 mil funcionários atuando na área da saúde, após intensa campanha de informação e facilitação¹⁵.

A cobertura vacinal em idosos nos Estados Unidos foi de aproximadamente 70%¹⁶. O percentual vacinado nas cidades de São Paulo e Belo Horizonte foi semelhante, com importante adesão dos indivíduos idosos, como observado em estudos anteriores¹⁷⁻¹⁹, o que torna a análise da influência da vacinação na mortalidade por DCV mais consistente. Segundo a Secretaria de Saúde da cidade de São Paulo, em 2006, a adesão foi de 70,3% nos indivíduos com idade entre 60 e 64 anos, superando o índice do ano anterior, de 68,3%. A cobertura vacinal da população com ≥ 65 anos foi de 82,9%¹⁶.

Vários são os mecanismos dos eventos coronários desencadeados pela gripe^{3,20-25}. A infecção pelo vírus da *influenza* pode favorecer alterações hemodinâmicas, aterogênicas e trombogênicas que levam à instabilidade da placa aterosclerótica e que provocam as síndromes coronárias agudas. As alterações hemodinâmicas podem ser causadas por febre e desidratação³, e as trombogênicas, intensificadas pelos processos imunoinflamatórios associados à infecção viral e, ocasionalmente, a infecções bacterianas²⁰⁻²⁵.

Os dados de nosso estudo sinalizam para os potenciais efeitos benéficos diretos e indiretos da vacinação para o processo da aterosclerose. Porém, apesar de semelhante fisiopatologia com a DIC, o efeito da vacinação na redução da mortalidade por DCbV foi pouco evidente. A diferença pode ser resultado do impacto do controle da hipertensão arterial sistêmica, principal fator de risco para as DCbV²⁶. Como é o mais importante fator de risco e também o mais prevalente na população de alto risco para as DCbV, a redução ou o controle dos níveis pressóricos terá maior impacto na redução da mortalidade por DCbV, mascarando possíveis efeitos da vacina ou de outras intervenções nessa população^{27,28}.

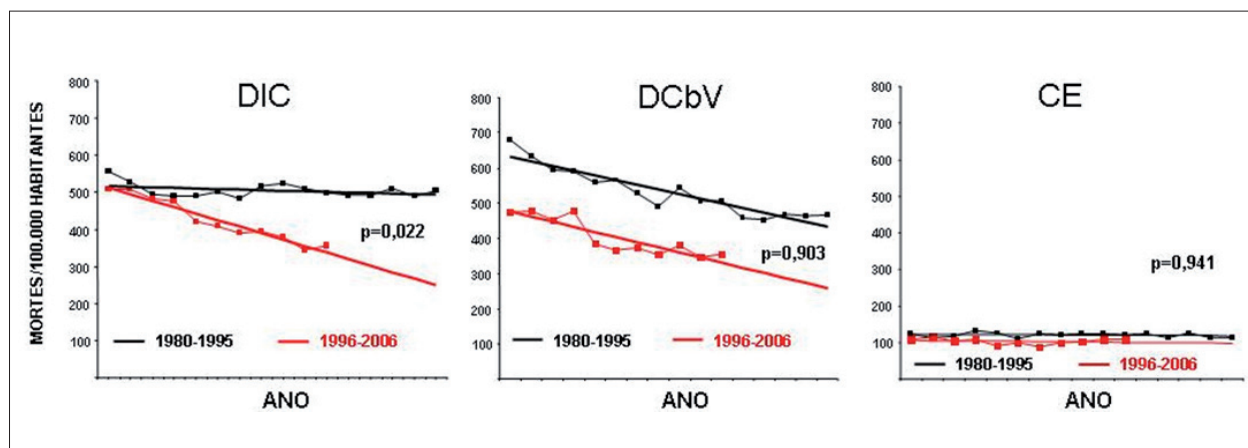


Fig. 1 - Comparação entre regressões lineares simples da mortalidade por doenças isquêmicas do coração, doenças cerebrovasculares e por causas externas para os períodos pré (linhas pretas) e pós vacinação (linhas vermelhas) na população com idade > 60 anos da região metropolitana de São Paulo - 1980-2006.

Este estudo analisou a mortalidade por DCV na população com idade ≥ 60 anos. Porém, estudos anteriores mostraram que indivíduos mais jovens beneficiam-se ainda mais da vacinação contra a gripe, com redução ou prevenção significativa de mortes^{29,30}. Portanto, do ponto de vista das DCV, a vacinação em indivíduos mais jovens pode ter um impacto ainda maior na redução da mortalidade por DIC.

Este trabalho apresenta limitações, e a principal delas é ser um estudo observacional em que a relação de causa e efeito é questionável. Como a redução das SCA foi previamente mostrada em estudo anterior¹³, é bastante plausível a vacinação também contribuir para a redução da mortalidade por DIC, apesar da possibilidade de vieses como atendimento primário da saúde e campanhas de informação para controle dos principais fatores de risco para as DIC.

Conclusão

Apesar de tratar-se de um assunto ainda controverso, o programa de vacinação anual contra a gripe deve ser estimulado nas pessoas acima de 60 anos, em uma tentativa adicional de reduzir a mortalidade por DIC.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Mansur AP, Lopes AIA, Favarato D, Avakian SD, César LAM, Ramires JAF. Transição epidemiológica da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2009 (In Press).
2. Grau AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Bugge F. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. *Stroke*. 2005; 36: 1501-6.
3. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2611-8.
4. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1205-10.
5. de Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Hospital I, et al. EPIVAC Study Group. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J*. 2009; 30: 209-16.
6. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 2130-9.
7. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005; 54 (RR-8): 1-40.
8. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): *Eur Heart J*. 2005; 26: 1115-40.
9. Segi M, Fujisaku S, Kurihara M, Narai Y, Sasajima K. The age-adjusted death

- rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J Exp Med.* 1960; 72: 91-103.
10. Azambuja MI. Spanish flu and early 20th-century expansion of a coronary heart disease-prone subpopulation. *Tex Heart Inst J.* 2004; 31: 14-21.
 11. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation.* 2002; 105: 2143-7.
 12. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J.* 2004; 25: 25-31.
 13. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischemic events in coronary artery disease—FLUCAD Study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1350-8.
 14. Lu P, Bridges CB, Euler GL, Singleton JA. Influenza vaccination of recommended adult populations, US, 1989-2005. *Vaccine.* 2008; 26: 1786-93.
 15. Lopes MH, Sartori AM, Mascheretti M, Chaves TS, Andreoli RM, Basso M, et al. Intervention to increase influenza vaccination rates among healthcare workers in a tertiary teaching hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 285-6.
 16. Lu P, Bridges CB, Euler GL, Singleton JA. Influenza vaccination of recommended adult populations, U.S., 1989–2005. *Vaccine.* 2008; 26: 1786-93.
 17. São Paulo. Prefeitura. Secretaria Municipal de Saúde. Vigilância em Saúde. [Acesso em 2009, mar. 3]. Disponível em: http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/vigilancia_saude/vacinacao/
 18. Lima-Costa MF. Fatores associados à vacinação contra gripe em idosos na região metropolitana de Belo Horizonte. *Rev Saude Publica.* 2008; 42: 100-7.
 19. Francisco PM, Donalisio MR, Barros MB, César CL, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à vacinação contra a influenza em idosos. *Rev Panam Salud Publica.* 2006; 19: 259-64.
 20. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. *Circulation.* 2001; 103: 2283-8.
 21. Van Lenten BJ, Wagner AC, Anantharamaiah GM, Garber DW, Fishbein MC, Adhikary L, et al. Influenza infection promotes macrophage traffic into arteries of mice that is prevented by D-4F, an apolipoprotein A-I mimetic peptide. *Circulation.* 2002; 106: 1127-32.
 22. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2003; 107: 762-8.
 23. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation.* 2003; 108: 2730-6.
 24. Gurevich Vs Influenza, autoimmunity and atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 101-5.
 25. Azambuja MI. Connections: can the 20th century coronary heart disease epidemic reveal something about the 1918 influenza lethality? *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41: 1-4.
 26. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ.* 1996; 313: 147.
 27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342: 145–153.
 28. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004; 35: 776-85.
 29. Hak E, Buskens E, van Essen G, de Bakker D, Grobbee D, Tacke M, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 274-80.
 30. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1322-32.