v7.n11.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

VACINAÇÃO CONTRA INFLUENZA E DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM ADULTOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

INFLUENZA VACCINATION AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN ADULTS: A NARRATIVE REVIEW

VACUNACIÓN CONTRA LA INFLUENZA Y DESENLACES CARDIOVASCULARES EN ADULTOS: UNA REVISIÓN NARRATIVA

Daniel Carvalho Virginio[1], Alexandra Cardoso Atella[2], Nathalia Cristina Siqueira Alves Carrilho Silva[2], Heitor de Oliveira Valladares[2], Jenifer de Oliveira Santana Leal[2], Ariane Marques Alves[2], Thamily Santos Pereira[2], Raquel Moreira Peclat Vieira[2], Gabriela Miranda Santos[2], Ana Luiza de Sá Defilippo[2]

e7119604

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i11.9604

PUBLICADO: 11/2026

RESUMO

A influenza pode anteceder eventos cardiovasculares, e a vacinação tem sido investigada em diferentes populações de risco. Objetivo: Analisar criticamente evidências sobre vacinação contra influenza e desfechos cardiovasculares em adultos, distinguindo contextos clínicos e comparadores. Método: Revisão narrativa, de caráter descritivo e crítico, com seleção intencional de estudos originais, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais. A consulta bibliográfica iniciou-se em outubro de 2026 e teve verificação complementar em 3 de novembro de 2026. A síntese diferenciou delineamentos, populações, comparadores e desfechos, sem metanálise ou graduação formal da certeza. Resultados e discussão: O ensaio IAMI demonstrou redução estatisticamente significativa do desfecho composto primário e da mortalidade por todas as causas após infarto; o IVVE não demonstrou diferença nos desfechos coprimários na análise global. O PANDA II favoreceu uma estratégia hospitalar de vacinação para morte ou readmissão em uma janela específica. Estudos observacionais identificaram associações heterogêneas entre vacinação, mortalidade e hospitalizações, sujeitas a confundimento residual. INVESTED e VIP-ACS não demonstraram superioridade das estratégias vacinais intensificadas sobre seus comparadores ativos. No DANFLU-2, o desfecho primário foi neutro e os resultados cardiovasculares são exploratórios. Conclusão: A vacinação integra o cuidado cardiovascular, com recomendação expressa na diretriz europeia de síndrome coronariana aguda de 2023. Os estudos não demonstram redução uniforme de cada evento em todas as populações nem justificam superioridade generalizada de uma formulação. A seleção narrativa e o acesso desigual aos textos completos limitam a abrangência da síntese.

PALAVRAS-CHAVE: Influenza humana. Vacinas contra influenza. Doenças cardiovasculares. Infarto do miocárdio. Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Influenza may precede cardiovascular events, and vaccination has been investigated in different populations at risk. Objective: To critically examine evidence on influenza vaccination and cardiovascular outcomes in adults, distinguishing clinical settings and comparators. Methods: A descriptive and critical narrative review with purposive selection of original studies, including clinical trials and observational studies. The initial literature search was conducted in October 2026, with complementary verification on November 3, 2026. The synthesis compared study designs, populations, comparators, and outcomes, without meta-analysis or formal grading of certainty of evidence. Results and discussion: IAMI demonstrated reductions in the primary composite outcome and mortality after myocardial infarction; IVVE did not demonstrate differences in the co-primary outcomes in the overall analysis. PANDA II favored a hospital-based

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

vaccination strategy for death or readmission within a specific analysis window. Observational studies reported heterogeneous associations across mortality and hospitalization outcomes, with residual confounding remaining a concern. INVESTED and VIP-ACS did not demonstrate superiority of intensified vaccination strategies over their active comparators. In DANFLU-2, the primary outcome was neutral, and cardiovascular findings are exploratory. Conclusion: Vaccination forms part of cardiovascular care and is explicitly recommended in the 2023 European acute coronary syndrome guideline. The studies do not demonstrate uniform reductions in every event across all populations or establish general superiority of one formulation. Narrative selection and uneven access to full texts limit the scope of the synthesis.

KEYWORDS: *Influenza, Human. Influenza Vaccines. Cardiovascular Diseases. Myocardial Infarction. Heart Failure.*

RESUMEN

La influenza puede preceder a eventos cardiovasculares, y la vacunación se ha investigado en diferentes poblaciones de riesgo. Objetivo: Analizar críticamente la evidencia sobre vacunación contra la influenza y desenlaces cardiovasculares en adultos, distinguiendo contextos clínicos y comparadores. Método: revisión narrativa, de carácter descriptivo y crítico, con selección intencional de estudios originales, incluidos ensayos clínicos y estudios observacionales. La búsqueda bibliográfica inicial se realizó en octubre de 2026 y se verificó de forma complementaria el 3 de noviembre de 2026. La síntesis comparó diseños, poblaciones, comparadores y desenlaces, sin metanálisis ni gradación formal de la certeza de la evidencia. Resultados y discusión: IAMI demostró reducciones del desenlace compuesto primario y de la mortalidad tras infarto; IVVE no demostró diferencias en los desenlaces coprimarios en el análisis global. PANDA II favoreció una estrategia hospitalaria de vacunación para muerte o reingreso en una ventana específica. Los estudios observacionales identificaron asociaciones heterogéneas entre vacunación, mortalidad y hospitalizaciones, sujetas a confusión residual. INVESTED y VIP-ACS no demostraron superioridad de estrategias vacunales intensificadas frente a sus comparadores activos. En DANFLU-2, el desenlace primario fue neutro y los resultados cardiovasculares son exploratorios. Conclusión: La vacunación integra la atención cardiovascular, con recomendación expresa en la guía europea de síndrome coronario agudo de 2023. Los estudios no demuestran reducciones uniformes de cada evento en todas las poblaciones ni superioridad generalizada de una formulación. La selección narrativa y el acceso desigual a textos completos limitan el alcance de la síntesis.

PALABRAS CLAVE: *Influenza Humana. Vacunas contra la Influenza. Enfermedades Cardiovasculares. Infarto del Miocardio. Insuficiencia Cardíaca.*

INTRODUÇÃO

A relação entre influenza e desfechos cardiovasculares tem sido investigada tanto pela ocorrência de eventos após a infecção quanto pela possibilidade de preveni-los por meio da vacinação. Essa discussão envolve diferentes situações clínicas, como infarto recente, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca, que não devem ser consideradas uma população homogênea. Compreender em quais contextos a imunização foi avaliada e quais resultados foram efetivamente observados é fundamental para discutir seu possível papel na prevenção cardiovascular. [1,2,3,4,5]

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Entre os estudos que fundamentam essa investigação, Kwong *et al.* identificaram aumento da incidência de internação por infarto agudo do miocárdio nos sete dias seguintes à coleta de amostra respiratória positiva para influenza. Esse achado estabelece uma relação temporal entre a infecção e o evento coronariano, mas não permite quantificar diretamente a proteção oferecida pela vacinação. Sua contribuição consiste em contextualizar a investigação de intervenções preventivas, sem substituir as evidências provenientes de estudos específicos sobre imunização. [1]

A hipótese de benefício cardiovascular da vacinação foi examinada em ensaios clínicos que envolveram diferentes estratégias e populações. O IAMI avaliou a vacinação em pacientes predominantemente com infarto recente, enquanto o IVVE investigou indivíduos com insuficiência cardíaca. O PANDA II analisou uma estratégia de oferta hospitalar da vacina antes da alta, e o IVCAD estudou pessoas com doença arterial coronariana. Essas diferenças delimitam a aplicabilidade dos achados, uma vez que uma intervenção testada em determinado momento do cuidado não pode ser automaticamente considerada equivalente a outras estratégias de vacinação ou a todos os cenários cardiovasculares. [2,3,4,5]

Os estudos observacionais acrescentam informações sobre a vacinação em grupos mais amplos e em diferentes serviços de saúde. Entre os trabalhos discutidos nesta revisão estão coortes de pessoas com insuficiência cardíaca na Dinamarca, idosos de Taiwan após infarto, pacientes com hipertensão e indivíduos acompanhados em um sistema integrado de assistência. Também há uma análise da situação vacinal de participantes japoneses com insuficiência cardíaca incluídos em um ensaio farmacológico. Embora esses estudos ampliem os contextos examinados, seus resultados devem ser interpretados considerando as diferenças entre os grupos comparados e a possibilidade de confundimento residual. [6,7,8,9,10]

Apesar do conjunto crescente de evidências, a interpretação dos possíveis benefícios cardiovasculares da vacinação ainda apresenta desafios, especialmente em razão da heterogeneidade das populações estudadas, dos delineamentos metodológicos, dos comparadores e dos desfechos avaliados. Uma revisão sistemática com metanálise publicada por Liu *et al.* (2024), que reuniu seis ensaios clínicos randomizados e 37 estudos observacionais, identificou redução das hospitalizações por todas as causas nos ensaios clínicos, mas não encontrou evidências conclusivas de redução da mortalidade geral, da mortalidade cardiovascular ou das hospitalizações por causas cardiovasculares. [11] Essa revisão sistemática contextualiza a literatura anterior; a discussão dos resultados clínicos a seguir se apoia nos estudos originais. Esses resultados reforçam a necessidade de distinguir as evidências conforme o delineamento e o contexto clínico. Nesse cenário, a presente revisão amplia a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

discussão ao incorporar estudos mais recentes, publicados em 2025, como PANDA II, IVCAD e DANFLU-2, além de analisar comparações entre diferentes estratégias e formulações vacinais, seus limites metodológicos e a aplicabilidade dos resultados a diferentes populações. [4,5,12,13]

No Brasil, a relevância dessa discussão também pode ser observada pelos dados de mortalidade associados à influenza. Em 2024, foram registrados 1.606 óbitos por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada à influenza. Desse total, 1.269 (79,0%) ocorreram em indivíduos com pelo menos uma comorbidade ou fator de risco. Entre esses óbitos, a cardiopatia crônica foi identificada em 663 casos (52,2%), constituindo uma das comorbidades mais frequentes. Esses dados reforçam a importância das condições cardiovasculares no contexto da gravidade da infecção pelo vírus influenza e evidenciam a relevância de estratégias preventivas, como a vacinação, especialmente entre indivíduos com maior risco cardiovascular [14].

Diante desse cenário, esta revisão tem como objetivo geral analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a vacinação contra influenza e seus possíveis benefícios cardiovasculares em adultos. Como objetivos específicos, busca comparar os resultados conforme o contexto clínico, distinguir os estudos que avaliaram a vacinação daqueles que compararam diferentes estratégias ou formulações vacinais e examinar as limitações metodológicas e os limites de aplicabilidade dos achados. Assim, pretende-se contribuir para uma interpretação mais precisa das evidências e para a compreensão do possível papel da imunização na prevenção cardiovascular.

REFERENCIAL TEÓRICO

Influenza e eventos cardiovasculares

Kwong *et al.* utilizaram uma série de casos autocontrolados e identificaram maior incidência de internação por infarto nos sete dias após a coleta da amostra respiratória positiva para influenza. A razão de incidências nesse intervalo foi 6,05 (IC 95% 3,86 a 9,50). O desenho compara períodos na mesma pessoa e reduz o confundimento por características individuais que não variam no tempo; não elimina, entretanto, todas as diferenças temporais e não permite estimar diretamente a eficácia de uma vacina. Dessa forma, os resultados apontam a infecção por influenza como um possível fator desencadeante de eventos cardiovasculares agudos, sobretudo em indivíduos suscetíveis, embora não permitam estabelecer, isoladamente, uma relação causal definitiva. [1]

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A associação temporal é compatível com a hipótese de que a infecção funcione como desencadeante em pessoas suscetíveis. Parte do apoio biológico provém de investigação experimental: Naghavi *et al.* observaram inflamação e deposição de fibrina em placas ateroscleróticas de camundongos deficientes em apolipoproteína-E infectados por influenza. Trata-se de evidência pré-clínica, cujos achados não podem ser automaticamente extrapolados para pacientes humanos, tampouco permitem quantificar o benefício cardiovascular da vacinação. Embora esses achados forneçam sustentação biológica para a associação entre influenza e eventos cardiovasculares, a participação e a relevância clínica desses mecanismos ainda dependem de confirmação em estudos realizados em seres humanos. [15]

A resposta inflamatória sistêmica induzida pela infecção pode promover a liberação de mediadores pró-inflamatórios, causar disfunção endotelial, aumentar a atividade pró-trombótica e comprometer a estabilidade de placas ateroscleróticas preexistentes. Em indivíduos com aterosclerose prévia, esse processo pode favorecer a ruptura ou erosão das placas ateroscleróticas e, consequentemente, a formação de trombos. Além disso, a febre, a taquicardia e o aumento da demanda metabólica elevam a necessidade miocárdica de oxigênio, enquanto as alterações respiratórias podem comprometer a oxigenação sanguínea e reduzir a oferta de oxigênio ao miocárdio. Essa interpretação não demonstra que ruptura de placa seja o mecanismo de todo infarto associado à influenza em seres humanos, mas que a inflamação sistêmica, as alterações da demanda e da oferta de oxigênio e a ativação da coagulação são vias potencialmente complementares; o peso de cada uma exige investigação clínica específica. A associação temporal observada por Kwong *et al.* não identifica, por si, o mecanismo causal. [1,15]

Em culturas de células endoteliais humanas, Visseren *et al.* observaram atividade pró-coagulante após infecção por vírus respiratórios, associada à expressão de fator tecidual. Ohno et al., em modelo murino de influenza grave, relacionaram o receptor OLR1 à geração de trombina e à trombose intravascular. Com Naghavi et al., esses estudos sustentam vias de ativação endotelial, inflamação e coagulação, com formação de fibrina. Contudo, não demonstram qual mecanismo predomina em pacientes nem quanto da proteção vacinal cardiovascular seria mediada por essas vias. [15,16,17]

O interesse cardiovascular da vacinação também envolve a insuficiência cardíaca. Nessa população, os desfechos podem refletir tanto eventos vasculares quanto consequências respiratórias e utilização de serviços. Por isso, os ensaios que incluem pneumonia, hospitalização geral ou recorrência de descompensações devem ser lidos conforme a definição

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

específica de cada evento, e não como se todos medissem a mesma manifestação da doença. [3,4]

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e crítico, sobre vacinação contra influenza e desfechos cardiovasculares em adultos. Esse delineamento foi adotado para discutir resultados de estudos com populações, comparadores e definições de eventos distintos, preservando seus contextos clínicos. A síntese foi orientada pela pergunta: em quais populações, comparações e desfechos as publicações selecionadas sustentam um possível benefício cardiovascular da vacinação?

A composição do conjunto bibliográfico foi intencional, orientada pela pertinência à pergunta de pesquisa e pela contribuição de cada publicação para a comparação entre os contextos de pós-infarto, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e hipertensão. Para a análise dos desfechos cardiovasculares, foram priorizados estudos originais envolvendo adultos, com exposição ou intervenção relacionada à vacinação contra influenza claramente identificada e resultados referentes à mortalidade, aos eventos cardiovasculares ou às hospitalizações. Foram considerados ensaios clínicos que compararam a vacinação com placebo ou cuidado usual, estudos que avaliaram diferentes estratégias ou formulações vacinais e estudos observacionais. A relevância de cada publicação também foi considerada conforme o delineamento, a população estudada, o comparador e a contribuição para a compreensão dos resultados clínicos. Publicações sobre infecção por influenza e estudos celulares ou animais foram utilizados exclusivamente como suporte à fundamentação fisiopatológica, não como evidência direta de eficácia da vacinação em adultos. A diretriz europeia de 2023 e o documento do Ministério da Saúde foram consultados para contextualizar a aplicação assistencial e as recomendações de vacinação. Não foi estabelecido limite inicial de publicação.

As fontes foram localizadas inicialmente em outubro de 2026, no PubMed e em páginas dos periódicos, por títulos, acrônimos, DOI e identificação bibliográfica. Em 3 de novembro de 2026, realizou-se uma etapa complementar de verificação dos registros e busca bibliográfica direcionada ao PubMed, pela interface E-utilities, com a combinação: ("Influenza Vaccines"[MeSH Terms] OR "influenza vaccination"[Title/Abstract]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms] OR "heart failure"[Title/Abstract] OR "myocardial infarction"[Title/Abstract]), limitada a publicações até essa data. Também foram consultados os registros dos trabalhos prioritários por PMID e DOI. A busca complementar apoiou a conferência e o aprofundamento da discussão; a escolha final das fontes permaneceu intencional, sem

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

triagem exaustiva dos registros recuperados. A etapa complementar não teve como finalidade estabelecer uma estratégia de busca exaustiva ou reproduzir um processo sistemático de identificação e seleção de estudos, mas conferir a identificação bibliográfica das publicações prioritárias e ampliar a verificação das informações utilizadas na análise.

A análise narrativa organizou as informações por delineamento, população, contexto assistencial, comparador, período e duração do acompanhamento, definição dos desfechos e medidas de efeito. Os resultados foram confrontados para identificar convergências, diferenças e limites de aplicação, com atenção à precisão das estimativas, à hierarquia dos desfechos e ao confundimento nos estudos observacionais. Os valores e denominadores publicados foram preservados. A análise vacinal do PARALLEL-HF foi classificada como observacional porque a randomização se referia ao tratamento farmacológico. A síntese foi qualitativa, sem metanálise, seleção independente em duplicata, aplicação formal de instrumentos de risco de viés ou graduação da certeza das evidências.

O nível de acesso às fontes foi identificado na verificação complementar. Foram consultados textos completos de IVCAD, Wu et al., Modin *et al.* sobre hipertensão, Tsutsui et al., da análise cardiovascular do DANFLU-2 e de Ohno et al., disponíveis pelo Europe PMC. A conferência de Kwong et al., IAMI, IVVE, PANDA II, Modin *et al.* sobre insuficiência cardíaca, Naghavi et al., Visseren *et al.* e do relato principal do DANFLU-2 baseou-se nos resumos indexados. Para Mefford et al., INVESTED e VIP-ACS, foram utilizados resumos e trechos acessíveis dos artigos. Consultaram-se a seção de vacinação da diretriz europeia e o informe integral do Ministério da Saúde. A análise de cada fonte foi limitada às informações efetivamente acessíveis. Esses registros descrevem a verificação complementar e não reconstituem o acesso integral da etapa inicial. A revisão empregou exclusivamente literatura publicada, sem recrutamento ou dados individuais identificáveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ensaios clínicos e diferenças entre os desfechos

Leitura clínica do IAMI

O IAMI incluiu 2.571 participantes randomizados; 2.532 receberam a intervenção e integraram a análise por intenção de tratar modificada, sendo 1.272 no grupo vacina e 1.260 no placebo. A população foi composta quase inteiramente por pessoas com infarto recente. Em 12 meses, o composto de morte por qualquer causa, infarto ou trombose de stent ocorreu em 5,3% e 7,2%, respectivamente, com HR: hazard ratio (razão de riscos instantâneos) 0,72 (IC 95% 0,52-

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

0,99). O resultado se refere ao cenário pós-evento e não estabelece eficácia equivalente em prevenção primária. [2]

A mortalidade por qualquer causa foi de 2,9% no grupo vacina e 4,9% no placebo, com HR 0,59 (IC 95% 0,39-0,89); a mortalidade cardiovascular foi de 2,7% e 4,5%, com HR 0,59 (IC 95% 0,39-0,90). O infarto isolado não apresentou diferença estatisticamente significativa: HR 0,86 (IC 95% 0,50-1,46). Seu intervalo inclui a unidade e efeitos em ambas as direções; o benefício no composto não demonstra, isoladamente, redução da recorrência de infarto. [2]

O recrutamento foi interrompido antes da amostra prevista pela pandemia de COVID-19, sem encerramento motivado por eficácia. Isso limita sobretudo a precisão de componentes menos frequentes e subgrupos. A randomização e o mascaramento fortalecem a inferência, cuja aplicação permanece delimitada pela população e pelo momento da administração. [2]

Leitura clínica do IVVE

No IVVE, 5.129 pessoas com insuficiência cardíaca foram randomizadas para vacina ou placebo. O primeiro coprimário, composto por morte cardiovascular, infarto não fatal ou AVC não fatal, apresentou HR 0,93 (IC 95% 0,81-1,07). O segundo incorporou hospitalização por insuficiência cardíaca e eventos recorrentes, com HR 0,92 (IC 95% 0,84-1,02). Não houve diferença estatisticamente significativa nos dois coprimários na análise global. Esse resultado deve preceder a discussão dos achados secundários e sazonais. [3]

A sazonalidade pode modificar a oportunidade de observar consequências da prevenção da infecção. Contudo, mesmo uma análise sazonal pré-especificada não converte um resultado global não significativo em benefício uniforme durante todo o seguimento. [3]

Entre os desfechos secundários globais, houve redução de hospitalização por qualquer causa, HR 0,84 (IC 95% 0,74-0,97), e de pneumonia, HR 0,58 (IC 95% 0,42-0,80). Não houve diferença global para mortalidade, infarto não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Os achados secundários sugerem benefício respiratório e assistencial, sem alterar os resultados coprimários nem demonstrar proteção cardiovascular uniforme. [3]

O que a estratégia PANDA II acrescenta

O PANDA II randomizou hospitais para uma estratégia de oferta gratuita de vacinação antes da alta ou cuidado usual. Foram recrutados 7.771 participantes em 164 hospitais, com 3.570 alocados à estratégia vacinal e 4.201 ao controle. O composto principal de morte por

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

qualquer causa ou readmissão em 12 meses ocorreu em 1.378/3.342 e 1.843/3.919 participantes da análise principal, respectivamente: OR: odds ratio (razão de chances) 0,83 (IC 95% 0,72-0,97). Assim, os 7.771 recrutados devem ser distinguidos dos 7.261 incluídos nos denominadores da análise principal (3.342 e 3.919, respectivamente). [4]

Os hospitais foram randomizados a cada temporada, com estratificação por província. A regressão logística hierárquica incluiu ano como efeito fixo e hospital e hospital-período como efeitos aleatórios, considerando a correlação intracentro. Por isso, a OR ajustada deve orientar a interpretação. Diferenças de gravidade, recursos, adesão e acompanhamento entre serviços continuam relevantes para a transferência dos resultados. A intervenção organizou oferta gratuita antes da alta; o cuidado usual informava a disponibilidade de vacinação paga em centros comunitários. O estudo avalia essa estratégia de acesso, sem isolar o efeito da dose vacinal. [4]

A análise principal excluiu eventos nos primeiros 30 dias após a alta em todos os centros e durante o verão nos centros do norte da China. O resultado, portanto, não corresponde a todos os óbitos e readmissões desde a alta durante o ano inteiro. Sua aplicação exige considerar a janela analítica, o acesso à vacina e o fluxo assistencial. [4]

Precisão e contexto histórico do IVCAD

No IVCAD, 278 participantes com doença arterial coronariana foram randomizados, e 266 concluíram o seguimento. Morte cardiovascular ocorreu em 3/131 participantes do grupo vacina e 3/135 do placebo; morte por qualquer causa ocorreu em 4/131 e 4/135. Os demais eventos cardiovasculares relatados, incluindo síndrome coronariana aguda, infarto e revascularização, foram numericamente menos frequentes no grupo vacina, mas não atingiram significância estatística. O pequeno número de eventos limita as conclusões sobre mortalidade e não permite afirmar equivalência. [5]

O IVCAD recrutou participantes entre janeiro e agosto de 2008 e foi publicado em 2025. O seguimento clínico foi de 12 meses. Esse intervalo entre condução e publicação deve ser considerado ao discutir circulação viral, formulações utilizadas e assistência cardiovascular da época. [5]

A Tabela 1 reúne os ensaios contra placebo ou cuidado usual e seus resultados selecionados.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 1. Ensaios clínicos discutidos e resultados selecionados

Estudo	Delineamento e população	Resultado e definição
IAMI [2]	Ensaio duplo-cego; vacina versus placebo; 2.571 randomizados, 2.532 na análise por intenção de tratar modificada. Recrutamento: out/2016–mar/2020; seguimento: 12 meses.	Desfecho composto (morte por qualquer causa, infarto ou trombose de stent): 5,3% versus 7,2%; HR 0,72 (IC 95% 0,52-0,99). Infarto isolado: HR 0,86 (IC 95% 0,50-1,46). O IC do infarto isolado inclui HR 1, sem diferença estatisticamente significativa.
IVVE [3]	Ensaio duplo-cego; vacina versus placebo; 5.129 adultos com insuficiência cardíaca. Período de inclusão: jun/2015–nov/2021; vacinação anual por até 3 anos.	1° coprimário (morte cardiovascular, infarto não fatal ou AVC não fatal) = HR 0,93 (IC 95% 0,81-1,07). 2° coprimário (inclui hospitalização por insuficiência cardíaca e eventos recorrentes) = HR 0,92 (IC 95% 0,84-1,02). Ambos não significativos na análise global.
PANDA II [4]	Ensaio com randomização por hospital e temporada; oferta vacinal antes da alta versus cuidado usual. 7.771 recrutados em 164 hospitais. Recrutamento: dez/2021–fev/2024. Seguimento: 12 meses.	Morte por qualquer causa ou readmissão: 1.378/3.342 versus 1.843/3.919 na análise principal; OR=0,83 (IC 95% 0,72-0,97). Foram excluídos eventos nos primeiros 30 dias e, em centros do norte da China, no verão.
IVCAD [5]	Ensaio simples-cego; vacina versus placebo; 278 participantes randomizados, 266 completaram seguimento. Recrutamento: jan–ago/2008. Seguimento: 12 meses.	Morte cardiovascular: 3/131 versus 3/135. Mortalidade por qualquer causa: 4/131 versus 4/135. O artigo não apresenta estimativa relativa (HR/OR) para esses resultados; não houve diferença estatisticamente significativa.

Fonte: estudos originais identificados nas referências [2,3,4,5]. HR: *hazard ratio (razão de riscos instantâneos)*; OR: *odds ratio (razão de chances)*; IC 95%: intervalo de confiança; AVC: acidente vascular cerebral. Os denominadores do PANDA II se referem à análise principal publicada, não ao total recrutado.

Comparações entre formulações e estratégias vacinais

A pergunta sobre oferecer uma vacina é diferente da pergunta sobre escolher uma formulação entre duas alternativas ativas. O INVESTED randomizou 5.260 pessoas com doença cardiovascular de alto risco para vacina trivalente de alta dose ou quadrivalente de dose padrão. Não houve superioridade da alta dose para morte por qualquer causa ou hospitalização cardiopulmonar: HR 1,06 (IC 95% 0,97-1,17). O achado não demonstra ausência de benefício da vacinação, pois ambos os grupos receberam vacina. [18]

O DANFLU-2 foi conduzido nas temporadas de 2022/2023 a 2024/2025. No relato principal, hospitalização por influenza ou pneumonia ocorreu em 0,68% no grupo de alta dose e

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

0,73% no de dose padrão; a efetividade relativa foi 5,9% (IC 95,2% −2,1% a 13,4%; p=0,14). Portanto, não houve redução estatisticamente significativa do desfecho primário. [13]

Na análise cardiovascular pré-especificada, com 332.438 participantes, a efetividade relativa para hospitalização cardiovascular foi 7,5% (IC 95% 1,5% a 12,5%), com diferença absoluta de −0,10 ponto percentual; para hospitalização por insuficiência cardíaca, 19,5% (IC 95% 3,3% a 33,1%), com diferença absoluta de −0,03 ponto percentual. [12]

Como o desfecho primário do DANFLU-2 foi neutro, o plano hierárquico não autorizou testes confirmatórios das hipóteses secundárias. Os intervalos cardiovasculares não foram ajustados para multiplicidade; os achados, embora pré-especificados, são exploratórios e não comprovam superioridade cardiovascular da alta dose. Isso difere do INVESTED, cujo próprio desfecho primário não demonstrou superioridade. [12,13,18]

Evidência brasileira e comparação de estratégias

O VIP-ACS incluiu 1.801 participantes com síndrome coronariana aguda em 25 centros brasileiros. Comparou dose dupla de vacina quadrivalente durante a internação com dose padrão ambulatorial 30 dias após a randomização, com seguimento de 12 meses. O desfecho hierárquico primário não diferiu: WR 1,02 (IC 95% 0,79-1,32; p=0,84). Como ambos os grupos tinham estratégia vacinal e dose e momento foram modificados simultaneamente, o resultado não estima vacinação versus ausência de vacinação nem permite atribuir o achado a apenas um desses componentes. [19]

INVESTED e DANFLU-2 respondem à comparação entre vacinas ativas, enquanto o VIP-ACS compara simultaneamente dose e momento de administração. Nenhum desses desenhos estima diretamente o benefício de vacinar em relação a não vacinar. A interpretação deve preservar as diferenças entre produtos, populações, sazonalidade e hierarquia estatística. A Tabela 2 reúne essas comparações. [12,18,19]

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 2. Comparações entre formulações e estratégias de vacinação contra influenza

Estudo	Comparação e população	Resultado selecionado
INVESTED [18]	Vacina trivalente de alta dose versus vacina quadrivalente de dose padrão; 5.260 participantes com alto risco cardiovascular. Recrutamento: set/2016–jan/2019. Até 3 temporadas; seguimento final em jul/2019.	Morte por qualquer causa ou hospitalização cardiopulmonar: HR = 1,06 (IC 95%: 0,97–1,17). Não foi demonstrada superioridade da formulação de alta dose.
DANFLU-2 [12,13]	Vacina de alta dose versus dose padrão; 332.438 participantes com 65 anos ou mais. Condução nas temporadas 2022/2023 a 2024/2025; eventos contabilizados do 14º dia após a vacinação até 31 de maio seguinte.	Desfecho primário (hospitalização por influenza ou pneumonia): efetividade relativa = 5,9% (IC 95,2%: −2,1% a 13,4%; p = 0,14), sem diferença estatisticamente significativa. Análise cardiovascular exploratória: hospitalização cardiovascular, 7,5% (IC 95%: 1,5%–12,5%); hospitalização por insuficiência cardíaca, 19,5% (IC 95%: 3,3%–33,1%).
VIP-ACS [19]	Dose dupla de vacina quadrivalente antes da alta versus dose padrão 30 dias após a randomização; 1.801 participantes em 25 centros brasileiros. Temporadas de 2019 e 2020. Seguimento: 12 meses.	Desfecho hierárquico primário: WR = 1,02 (IC 95%: 0,79–1,32; p = 0,84). Não foi demonstrada superioridade; comparação ativa que modifica simultaneamente dose e momento da vacinação.

Fonte: estudos originais [12,13,18,19]. HR: *hazard ratio* (razão de riscos instantâneos); WR: *win ratio (*razão entre comparações favoráveis e desfavoráveis segundo a hierarquia de eventos); IC: intervalo de confiança. O DANFLU-2 utilizou IC de 95,2% no relato principal e 95% na análise cardiovascular; são níveis distintos preservados conforme as publicações. Os achados cardiovasculares do DANFLU-2 são exploratórios, sem testes confirmatórios após o desfecho primário neutro. Dose dupla de vacinas padrão não equivale à formulação comercial de alta dose.

ESTUDOS OBSERVACIONAIS E CONTROLE DO CONFUNDIMENTO

Coortes de insuficiência cardíaca e direção do confundimento

Na coorte dinamarquesa de 134.048 pessoas com insuficiência cardíaca, com seguimento mediano de 3,7 anos, a vacinação associou-se a menores taxas de mortalidade por todas as causas e cardiovascular, ambas com HR ajustada 0,82 (IC 95% 0,81-0,84). A situação, o número

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

e a frequência de vacinação foram tratados como covariáveis dependentes do tempo, aspecto relevante para a temporalidade da exposição. [6]

O início do acompanhamento na coorte de Taiwan

Wu *et al.* incluíram idosos com primeiro infarto e compararam 4.350 vacinados com 4.350 não vacinados pareados. A vacinação foi definida pelo recebimento de uma dose nos 180 dias após a alta; os eventos foram avaliados ao longo de um ano a partir do 181º dia. As associações foram favoráveis para infarto ou morte cardiovascular, HR 0,84 (IC 95% 0,74-0,96), e hospitalização por insuficiência cardíaca, HR 0,83 (IC 95% 0,74-0,92). A população corresponde aos elegíveis nesse marco temporal, e não a todos os pacientes desde a internação inicial. [7]

Hipertensão e extensão das conclusões

A coorte de hipertensão incluiu 608.452 pessoas acompanhadas em nove temporadas, entre 2007 e 2016, com exclusão de doença isquêmica cardíaca, insuficiência cardíaca e doença cerebrovascular, entre outras condições. Na análise plenamente ajustada, a mortalidade cardiovascular foi menor entre vacinados, HR 0,84 (IC 95% 0,80-0,89; $p < 0,001$). A seleção da população distingue esse resultado de estudos de prevenção secundária após infarto; a associação não demonstra um efeito causal em qualquer adulto hipertenso. [8]

Mortalidade e hospitalização na mesma população

Mefford *et al.* compararam grupos pareados em um sistema integrado de saúde, com total de 74.870 informados na análise. O pareamento considerou idade, sexo e fração de ejeção na data da vacinação, usada como início de acompanhamento também para o controle correspondente. Cada temporada constituiu uma coorte, e uma mesma pessoa poderia contribuir em mais de uma temporada. Durante a estação de influenza, houve associação com menor mortalidade cardiovascular, HR 0,68 (IC 95% 0,63-0,74), mas maior hospitalização por qualquer causa, HR 1,27 (IC 95% 1,21-1,31). [9]

A divergência entre mortalidade e hospitalização impede resumir o estudo como benefício uniforme. Nenhuma associação estabelece, isoladamente, benefício ou dano causal da vacina. Gravidade, acesso, utilização dos serviços, adesão ao tratamento e comportamentos preventivos podem distinguir os grupos, sem explicar definitivamente os resultados. O pareamento e os ajustes não excluem confundimento residual. [9]

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A vacinação no PARALLEL-HF como exposição observacional

No PARALLEL-HF, 223 participantes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida foram randomizados para sacubitril/valsartana ou enalapril; 97 receberam vacinação contra influenza. A comparação vacinal é observacional, pois a imunização não foi randomizada. [10]

Após ajuste por escore de propensão, as estimativas foram HR 0,67 (IC 95% 0,32-1,39) para mortalidade por qualquer causa e HR 0,72 (IC 95% 0,46-1,11) para hospitalização cardiopulmonar ou relacionada à influenza ou morte. Os intervalos incluem a unidade e não demonstram diferença estatisticamente significativa. O tamanho reduzido da amostra limita a precisão e impede conclusões de proteção ou equivalência. [10]

A Tabela 3 sintetiza os estudos observacionais, cujas populações e janelas de acompanhamento diferem.

Tabela 3. Estudos observacionais discutidos e resultados selecionados

Estudo	População e desenho	Resultado publicado
Modin *et al.* [6]	Coorte dinamarquesa com 134.048 pessoas com insuficiência cardíaca diagnosticada entre jan/2003 e jun/2015. Seguimento mediano: 3,7 anos.	Mortalidade cardiovascular após ajuste: HR = 0,82 (IC 95%: 0,81–0,84).
Wu *et al.* [7]	Coorte de idosos de Taiwan após primeiro infarto; base de dados de 2000 a 2013. 4.350 vacinados e 4.350 não vacinados pareados. Seguimento de 1 ano, iniciado no 181º dia após a alta.	Infarto ou morte cardiovascular: HR = 0,84 (IC 95%: 0,74–0,96). Hospitalização por insuficiência cardíaca: HR = 0,83 (IC 95%: 0,74–0,92).
Modin *et al.* [8]	Coorte dinamarquesa com 608.452 pessoas com hipertensão; nove temporadas entre 2007 e 2016. Acompanhamento de dezembro a abril; mediana de 5 temporadas.	Mortalidade cardiovascular plenamente ajustada: HR = 0,84 (IC 95%: 0,80–0,89; p < 0,001).
Mefford *et al.* [9]	Estudo em sistema integrado de saúde; total pareado de 74.870. Temporadas de 2009/2010 a 2017/2018. Seguimento iniciado na vacinação e encerrado até 31 de maio; participantes podiam contribuir em mais de uma temporada.	Durante a temporada de influenza: mortalidade cardiovascular, HR = 0,68 (IC 95%: 0,63–0,74); hospitalização por qualquer causa, HR = 1,27 (IC 95%: 1,21–1,31). Associações divergentes; não permitem atribuição causal.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Estudo	População e desenho	Resultado publicado
Tsutsui *et al.* [10]	Análise observacional post hoc do PARALLEL-HF; 223 participantes, dos quais 97 vacinados. Situação vacinal nos 12 meses anteriores à inclusão; vacinação não randomizada. O período-calendário de recrutamento não está especificado na tabela/texto consultado.	Após ajuste por escore de propensão: mortalidade por qualquer causa, HR = 0,67 (IC 95%: 0,32–1,39); hospitalização cardiopulmonar/relacionada à influenza ou morte, HR = 0,72 (IC 95%: 0,46–1,11). Resultados não significativos.

Fonte: estudos originais [6,7,8,9,10]. As estimativas não são diretamente intercambiáveis: populações, períodos de acompanhamento e desfechos diferem. Resultados observacionais foram descritos como associações, sem atribuição automática de causalidade.

SÍNTESE CRÍTICA E APLICAÇÃO CLÍNICA

Desfechos compostos e importância para o paciente

Desfechos compostos aumentam a frequência de eventos analisáveis, mas reúnem componentes com diferentes impactos para o paciente, como morte, infarto e readmissão. Sua interpretação exige examinar a contribuição de cada componente, a direção dos resultados e a precisão; a significância do conjunto não se transmite automaticamente a cada evento. [2,3,4]

Magnitude relativa e significado absoluto

A HR compara riscos instantâneos ao longo do tempo; a OR compara chances, não probabilidades. Assim, OR 0,83 não significa redução de 17% na probabilidade do evento. A efetividade relativa entre formulações e a WR seguem outras definições e não equivalem à eficácia de vacinar em comparação com não vacinar. [2,4,12,19]

Diferenças absolutas dependem do risco basal e da janela de acompanhamento. No DANFLU-2, diferenças absolutas pequenas coexistiram com estimativas relativas maiores para insuficiência cardíaca, ainda exploratórias. Não foram calculados números necessários para tratar ou projeções de eventos evitados. [12]

Significância estatística e incerteza clínica

Um intervalo de confiança que inclui a unidade não demonstra diferença no nível estatístico adotado, mas também não comprova equivalência. Quando exclui a unidade, a interpretação ainda depende do delineamento, da hipótese previamente definida e da multiplicidade de comparações. Essa última ressalva é essencial no DANFLU-2: os IC

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

cardiovasculares não transformam uma análise exploratória em evidência confirmatória. [5,10,12]

Temporalidade da exposição nas coortes

As coortes trataram a temporalidade de formas distintas: Modin *et al.* utilizaram covariáveis dependentes do tempo; Mefford *et al.* iniciaram o seguimento dos pares na data da vacinação; Wu et al., no 181º dia pós-alta. O pareamento por escore de propensão de Wu difere do pareamento por variáveis específicas de Mefford. Essas estratégias organizam o tempo em risco e equilibram características observadas, mas não eliminam confundimento por fatores não mensurados. [6,7,9]

Sazonalidade e comparabilidade entre cenários

A circulação de influenza varia no tempo e entre regiões. Análises de todo o seguimento e análises restritas à circulação elevada examinam janelas diferentes, como mostram IVVE e PANDA II. No Brasil, o informe do Ministério da Saúde destaca a diversidade regional de circulação viral e de organização da vacinação. Portanto, calendários de estudos do hemisfério norte não devem ser transferidos automaticamente para serviços brasileiros. [3,4,20]

Complementaridade entre ensaios e observação

Ensaios randomizados fortalecem a comparação causal da intervenção alocada; coortes ampliam os cenários observados, mas permanecem sujeitas a diferenças não mensuradas entre vacinados e não vacinados. A complementaridade entre os desenhos requer comparar populações, momentos de exposição e eventos semelhantes. A convergência parcial não autoriza uma estimativa universal de proteção. [2,3,4,6,7,8,9,10]

A síntese evidencia heterogeneidade entre populações e entre desfechos de um mesmo estudo. Os resultados favoráveis do IAMI e da estratégia PANDA II coexistem com os coprimários globais não significativos do IVVE e a imprecisão do IVCAD. Entre as coortes, a divergência entre mortalidade e hospitalização em Mefford *et al.* e a ausência de diferenças significativas após ajuste em Tsutsui *et al.* afastam uma conclusão de proteção uniforme. [2,3,4,5,9,10]

Implicações para o cuidado e para a atenção primária

A diretriz europeia de síndrome coronariana aguda de 2023 recomenda vacinação contra influenza, preferencialmente durante a internação índice na estação de influenza, quando o

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

paciente ainda não está protegido pela vacinação sazonal. A recomendação orienta a conduta após evento coronariano, sem eliminar as incertezas de cada desfecho dos estudos. [21]

No SUS, a articulação entre hospital, cardiologia e atenção primária à saúde (APS) pode organizar a verificação vacinal, o registro de doses e a continuidade após a alta. O informe brasileiro de 2025 recomenda microplanejamento territorial e integração entre vigilância e atenção primária. Esta síntese não estimou cobertura de cardiopatas nem efetividade de programas locais; metas programáticas não equivalem a coberturas alcançadas. [20]

A comunicação deve considerar elegibilidade, recomendações e acesso, sem prometer redução individual de infarto ou morte com base em uma estimativa específica de ensaio ou coorte. [2,3,4,20,21]

O PANDA II exemplifica a integração à alta; o VIP-ACS mostra que intensificar dose e antecipar administração não assegura superioridade sobre uma estratégia ativa posterior. No Brasil, oferta, aceitação, administração, documentação, manutenção anual e barreiras de acesso exigem avaliação própria. [4,19]

Segurança e limites para orientar formulações

No INVESTED, reações relacionadas à vacina foram mais frequentes com alta dose do que com dose padrão. A comparação entre esses produtos não permite generalizar o perfil a todas as formulações ou estimar eventos raros; a avaliação de segurança requer denominadores e classificação das reações. [18]

A escolha da formulação deve considerar elegibilidade, disponibilidade e recomendações, além dos resultados cardiovasculares. Não se conduziu revisão específica de farmacovigilância, contraindicações ou eventos adversos raros. [12,18]

Questões para pesquisas futuras

Persistem questões sobre benefício absoluto por risco, momento da administração, sazonalidade e integração entre internação e APS. O VIP-ACS comprova a existência de investigação randomizada brasileira; são necessários outros contextos assistenciais e avaliações de implementação, cobertura e desfechos em populações diversas. [19]

Pesquisas futuras devem explicitar componentes dos desfechos, recorrências, janelas sazonais e início do acompanhamento. Na implementação, distinguir oferta, aceitação, administração, acesso e continuidade permite examinar o papel do produto, do momento vacinal e da organização do serviço.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Em coortes, devem ser descritos fatores prognósticos, equilíbrio entre grupos e tratamento temporal da exposição. Outras sínteses podem ampliar a abrangência com protocolo, múltiplas bases e avaliação formal de risco de viés, procedimentos não executados nesta revisão narrativa.

Limitações da revisão

A seleção intencional e a disponibilidade das fontes podem influenciar a síntese, sem assegurar representação de toda a literatura. O acesso parcial a alguns trabalhos limita o exame de perdas, adjudicação de eventos, modelos estatísticos e segurança. A avaliação foi qualitativa, sem classificação formal de risco de viés ou certeza das evidências.

A revisão não produz estimativa conjunta de benefício nem estabelece superioridade entre formulações por comparação indireta. As conclusões permanecem restritas às populações, aos comparadores e aos desfechos examinados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados variam por população, comparador e desfecho. O IAMI demonstrou redução do composto primário e da mortalidade após infarto; o IVVE não demonstrou diferenças nos coprimários globais; o PANDA II favoreceu uma estratégia hospitalar em janela específica. Nas coortes, Mefford *et al.* observaram menor mortalidade cardiovascular (HR 0,68), mas maior hospitalização por qualquer causa (HR 1,27), associações sujeitas a confundimento residual. INVESTED e VIP-ACS não demonstraram superioridade das estratégias intensificadas; os achados cardiovasculares do DANFLU-2 são exploratórios diante do primário neutro. O conjunto não sustenta redução uniforme de infarto, mortalidade e hospitalização. [2,3,4,9,12,18,19]

A diretriz europeia de 2023 recomenda vacinação na síndrome coronariana aguda, preferencialmente durante a internação quando aplicável. No Brasil, sua integração ao cuidado requer articulação entre hospital, cardiologia e APS, verificação vacinal e continuidade após a alta. [19,20,21]

São necessários estudos em populações brasileiras diversas e avaliações de oferta, administração, acesso e continuidade do cuidado. A seleção narrativa e o acesso parcial a algumas fontes restringem a abrangência e a generalização das conclusões. [19,20]

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Foi utilizada a ferramenta ChatGPT, da OpenAI, como assistência à reorganização e ampliação do texto, revisão linguística, tradução dos resumos, consulta dirigida e conferência de referências e elaboração de interpretações críticas e de uma proposta de conclusão. O uso teve

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

a finalidade de melhorar a organização e a consistência da síntese narrativa. Não foram criados dados de pacientes, resultados experimentais ou estimativas estatísticas inéditas. A ferramenta não figura como autora; a responsabilidade pela validação científica, pelas interpretações e pelo conteúdo submetido permanece com a autoria humana.

REFERÊNCIAS

1. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, *et al.* Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med. 2018;378(4):345-353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29365305/.

2. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR, *et al.* Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. Circulation. 2021;144(18):1476-1484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459211/.

3. Loeb M, Roy A, Dokainish H, Dans A, Palileo-Villanueva LM, Karaye K, *et al.* Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Glob Health. 2022;10(12):e1835-e1844. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00432-6. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36400089/.

4. Anderson CS, Hua C, Wang Z, Wang C, Jiang C, Liu R, *et al.* Influenza vaccination to improve outcomes for patients with acute heart failure (PANDA II): a multiregional, seasonal, hospital-based, cluster-randomised, controlled trial in China. Lancet. 2025;406(10507):1020-1031. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01485-0. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40897187/.

5. Dehesh M, Gholamin S, Razavi SM, Eskandari A, Vakili H, Rahnavardi Azari M, *et al.* Influenza Vaccination and Cardiovascular Outcomes in Patients with Coronary Artery Diseases: A Placebo-Controlled Randomized Study, IVCAD. Vaccines (Basel). 2025;13(5):472. doi: 10.3390/vaccines13050472. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40432084/.

6. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Køber L, Claggett B, *et al.* Influenza Vaccine in Heart Failure. Circulation. 2019;139(5):575-586. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586760/.

7. Wu HH, Chang YY, Kuo SC, Chen YT. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders-A propensity score-matched follow-up study. PLoS One. 2019;14(7):e0219172. doi: 10.1371/journal.pone.0219172. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31260487/.

8. Modin D, Claggett B, Jørgensen ME, Køber L, Benfield T, Schou M, *et al.* Flu Vaccine and Mortality in Hypertension: A Nationwide Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2022;11(6):e021715. doi: 10.1161/JAHA.121.021715. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132866/.

9. Mefford MT, Liu R, Bruxvoort K, Qian L, Doris JM, Koyama SY, *et al.* Influenza vaccination and mortality among adults with heart failure in an integrated healthcare delivery system, 2009-2018. J Gen Intern Med. 2022;37(10):2405-2412. doi: 10.1007/s11606-021-07068-x. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379280/.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

10. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, *et al.* Influenza Vaccination and Cardiovascular Events in Japanese Patients With Heart Failure - Findings From the PARALLEL-HF Trial. Circ Rep. 2024;6(9):366-371. doi: 10.1253/circrep.CR-24-0084. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39262640/.

11. Liu R, Fan Y, Patel A, Liu H, Du X, Liu B, Di Tanna GL. The association between influenza vaccination, cardiovascular mortality and hospitalization: a living systematic review and prospective meta-analysis. Vaccine. 2024;42(5):1034-1041. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.01.040.

12. Johansen ND, Modin D, Loiacono MM, Harris RC, Dufournet M, Larsen CS, *et al.* High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine and Cardiovascular Outcomes in Older Adults: A Prespecified Secondary Analysis of the DANFLU-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2025;10(11):1186-1194. doi: 10.1001/jamacardio.2025.3460. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40884442/.

13. Johansen ND, Modin D, Loiacono MM, Harris RC, Dufournet M, Larsen CS, *et al.* High-Dose Influenza Vaccine Effectiveness against Hospitalization in Older Adults. N Engl J Med. 2025;393(23):2291-2302. doi: 10.1056/NEJMoa2509907. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40888720/.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Cenário epidemiológico da covid-19, influenza e outros vírus respiratórios no Brasil: semana epidemiológica 1 a 52 de 2024 [Internet]. Boletim Epidemiológico. 2025;56(6) [citado 4 nov 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2025/boletim-epidemiologico-volume-56-no-6-13-de-mai.pdf.

15. 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(5):762-8. doi: 10.1161/01.cir.0000048190.68071.2b. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12578882/.

16. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, de Groot PH, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. Thromb Haemost. 2000;84(2):319-24. doi: 10.1055/s-0037-1614014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10959707/.

17. Ohno M, Kakino A, Sekiya T, Nomura N, Shingai M, Sawamura T, *et al.* Critical role of oxidized LDL receptor-1 in intravascular thrombosis in a severe influenza mouse model. Sci Rep. 2021;11(1):15675. doi: 10.1038/s41598-021-95046-y. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34344944/.

18. Vardeny O, Kim K, Udell JA, Joseph J, Desai AS, Farkouh ME, *et al.* Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(1):39-49. doi: 10.1001/jama.2020.23649. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275134/.

19. Fonseca HAR, Furtado RHM, Zimerman A, Lemos PA, Franken M, Monfardini F, *et al.* Influenza vaccination strategy in acute coronary syndromes: the VIP-ACS trial. Eur Heart J. 2022;43(41):4378-4388. doi: 10.1093/eurheartj/ehac472. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36030400/.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de vacinação contra a influenza na região Norte: 2025 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [citado 3 nov 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/publicacoes/estrategia-de-vacinacao-contra-a-influenza-na-regiao-norte-2025.

21. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622654/.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.