

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina - Departamento de Medicina Social  
Curso de Especialização em Saúde Pública

O Vírus Influenza como Desencadeador de Doenças Cardiovasculares:  
Revisão Sistemática da Literatura desde 2009.

Paula Maria Santia Caputo

Professora Orientadora: Prof. Dra. Maria Inês Azambuja

Porto Alegre – RS

Julho/20011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Faculdade de Medicina - Departamento de Medicina Social  
Curso de Especialização em Saúde Pública

O Vírus Influenza como Desencadeador de Doenças Cardiovasculares:  
Revisão Sistemática da Literatura desde 2009.

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial  
para obtenção do Certificado de  
Especialização em Saúde Pública da  
Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Rio Grande  
do Sul

PAULA MARIA SANTIAGO CAPUTO

Professora Orientadora:  
PROF. DRA. MARIA INÊS AZAMBUJA

Porto Alegre/RS, julho 2011

## Sumário

<b>1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Referências.....</b>	<b>7</b>
<b>2. ARTIGO.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Resumo.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 Introdução.....</b>	<b>10</b>
<b>2.4 Metodologia.....</b>	<b>11</b>
<b>2.5 Resultados.....</b>	<b>13</b>
<b>2.6 Discussão.....</b>	<b>20</b>
<b>2.7 Referências.....</b>	<b>22</b>
<b>3. ANEXOS.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Normas da Revista.....</b>	<b>25</b>

## 1. Revisão Bibliográfica

No passado, a Influenza causou pandemias importantes, sendo a mais grave a pandemia da gripe espanhola em 1918, a qual vitimou 500.000 pessoas na Espanha e de 30 a 40 milhões em todo o mundo (BARRY, 2004; PÉREZ, 2005; HARVARD HEALTH LETTER, 2009).

Pertencente à família dos Orthomyxoviridae, o vírus da Influenza (*Myxovirus Influenzae*) é constituído por um RNA de hélice única. E encontra-se dividido nos gêneros A, B e C, sendo esta divisão possível devido a presença de uma ribonucleoproteína em sua constituição (HARVARD HEALTH LETTER, 2009). Os tipos A e B, na espécie humana, são os responsáveis por causarem maior patogenicidade e mortalidade do que o tipo C (FORLEO-NETO, 2003).

Quanto à importância epidemiológica, o tipo C provoca doença leve ou assintomática. Enquanto os tipos A e B são responsáveis pelas epidemias a cada inverno. Geralmente, as epidemias e pandemias estão associadas, ao tipo A. Estes vírus podem ser divididos em subtipos de acordo com as proteínas de seu envelope chamadas de H (hemaglutinina) e de N (neuraminidase) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Historicamente, três pandemias de gripe ocorreram no transcorrer do século 20: a gripe espanhola (1918 a 1919), a gripe asiática (1957 a 1963) e a gripe de Hong Kong (1968 a 1970). Porém, foram causadas por subtipos diferentes do vírus, sendo o H1N1 responsável pela gripe espanhola, H2N2 na asiática e o H3N2 referente à gripe de Hong Kong. A gripe espanhola vitimou em torno de 50 milhões de pessoas, a asiática de 1 - 1,5 milhão, e cerca de 1 milhão de pessoas morrem em função da gripe de Hong Kong (POTTER, 2001; TAUBENBERGER et al., 2001).

### **A Transição Demográfica e a Introdução da Vacina Anti influenza**

Houve significativo aumento na expectativa de vida no Brasil, o que expande o contingente de indivíduos com mais de 60 anos. Estatísticas apontam para uma proporção cada vez maior de idosos na população brasileira. O contingente de pessoas com 60 anos ou mais aumentou de 8,8%

em 1998 para 11,1% em 2008. Estima-se que nos próximos 20 anos o número de brasileiros nesse intervalo etário poderá ultrapassar os 30 milhões, representando 13% da população (IBGE, 2011).

Preocupado com essa mudança no perfil epidemiológico o Ministério da Saúde (MS) a partir de 1999 instituiu uma campanha nacional de vacinação contra Influenza. Primeiramente, a vacina foi disponibilizada apenas para indivíduos com idade superior a 65 anos, passando nos anos seguintes a ser destinada a pessoas com 60 anos ou mais (BRASIL, 2009). O objetivo dessas campanhas é reduzir a morbi-mortalidade dos idosos, assim como ampliar sua qualidade de vida (BRASIL, 2009). A administração deve ser anual, a fim de conferir uma proteção adequada, visto que sua composição também varia anualmente, em função da variação das cepas circulantes (BRASIL, 2002; FORLEO-NETO, 2003).

A vacinação tem sido utilizada por acreditar-se que seja um método efetivo para reduzir a severidade da Influenza e suas consequências (FAÇANHA, 2005). É recomendada pelo MS tanto a indivíduos idosos sadios quanto a portadores de doenças crônicas, pulmonares, metabólicas e cardiovasculares (DUARTE e DONALISIO, 2009).

Em 2003, Nichol e colaboradores demonstraram, após dois anos de seguimento, a efetividade da vacinação contra Influenza em pessoas idosas, evidenciando o efeito protetor da vacinação em portadores de doenças cardiovasculares. Os autores obtiveram uma redução significativa no número de óbitos cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio e angina recorrente com necessidade de revascularização. O estudo FLUCAD também demonstrou tendência de associação à vacinação com a diminuição de eventos isquêmicos importantes (CISZEWSKI et al.; 2008).

Estudos epidemiológicos realizados ao longo do século XX têm demonstrado uma associação entre o vírus Influenza e o desencadeamento de eventos agudos em portadores de doenças cardiovasculares e diabetes. Somente no final dos anos 90, com a re-interpretação da aterosclerose como doença inflamatória e os primeiros relatos de colonização de placas ateroscleróticas por *Clamidia*, a pesquisa clínica interessou-se pelo tema da associação entre doenças respiratórias e doença isquêmica do coração.

(Azambuja, Achutti, Levins 2008), retomando os estudos sobre esta associação que ficara “adormecida” durante a preeminência do paradigma degenerativo. Além da Clamídia e da Influenza, vários outros agentes são hoje sugeridos como potenciais desencadeantes de eventos vasculares agudos (FONG, 2003).

Rader (2000), relata que até 40% dos pacientes com infarto do miocárdio não tenham experimentado fatores de risco, como: hipercolesterolemia, hipertensão, história de tabagismo, diabetes melitus ou fatores genéticos. Assim, ressalta a importancia de explorar e investigar novos fatores de riscos potencialmente tratáveis, sendo as infecções a possível ligação entre a doença arterial coronariana e os reconhecidos riscos associados com marcadores inflamatórios circulantes.

Durante a década de 1930, nos Estados Unidos, Collins (1932) em seus estudos sobre o excesso de mortalidade durante epidemias, relata os primeiros aumentos de mortalidade por doenças cardiovasculares-renais durante epidemias de Influenza. Apresentando uma proporção de 1,6% (1918-19) para 18,4% (1920-29) e chegando a 51% o número de mortes por doenças cardíacas nos anos de 1957-60 (Azambuja e Duncan, 2002).

Estudos realizados no período entre 1997 e 2007, evidenciaram a associação entre doença respiratória aguda e a ocorrência de eventos isquêmicos. Indivíduos sem doenças prévias ou fatores de risco clínicos para Doença Isquêmica Cardíaca (DIC) ou Acidente vascular Cerebral (AVC) possuem uma maior probabilidade de ocorrência de doença respiratória aguda apresentando uma taxa de incidência para IAM 4,95 (IC 95%; 4,43 - 5,53) e uma taxa de incidência para AVC de 3,19 (IC 95%; 2,81 -3,62). Demonstrando, que apesar do risco, este permanece elevado por pelo menos duas semanas após a infecção (MEIER et al., 1998). Quanto à vacinação contra o vírus Influenza ou pneumococo não houve evidencia significativo no aumento da ocorrência de IAM ou AVC nos trabalhos apresentados por SMEETH (2004) e CLAYTON, THOPSON e MEADE(2008).

Clayton e colaboradores (2008), baseando-se em dados de banco de atenção primária, demonstram em seus estudos uma forte evidência de risco para infarto por infecção por Influenza, apresentando OR de 2,1(1,38 – 3,21) e

OR para AVC de 1,92 (1,24-2,97), isso nos 7 dias seguintes a infecção. Todos os fatores de risco apresentaram associações em todos os níveis de fatores de risco tradicionais e diminuía após 7 dias.

Dessa forma, acredita-se que as campanhas de vacinação tenham contribuído para minimizar o adoecimento e recuperar a saúde da população em geral, visto que é distribuída gratuitamente, proporcionando a melhoria das condições sociais da população.

### 1.1 Referências

AZAMBUJA, M.I.; DUNCAN, B. Similarities in mortality patterns from influenza in the first half of the 20th century and the rise and fall of ischemic heart disease in the United States: a new hypothesis concerning the coronary heart disease epidemic. *Caderno de Saúde Pública*, v. 18, nº3, p.557-577, 2002.

AZAMBUJA M I ; ACHUTTI, A. C. ; LEVINS, R. . The Inflammation Paradigm: towards a consensus to explain coronary heart disease mortality in the 20th century. *Prevention and Control*, v. 3, p. 69-76, 2008.

BARRY, J.M. *The Great Influenza*. New York, Pequim Group, p. 546, 2004.

BRASIL - Ministério da Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica FUNASA*, v.2, p.493-500, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Informe técnico – Campanha Nacional de Vacinação do Idoso, 2009*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br>. Acesso em fevereiro de 2011.

CISZEWSKI, A.; BILINSKA, Z.T.; BRYDAK, L.B.; KEPKA, C.; KRUK, M.; ROMANOWSKA, M.; KSIEZYCKA, E.; PRZYLUCKI, J. PIOTROWSKI, W.; MACZYNSKA, R.; RUZYLLLO, W. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*, v.29, p.1350-1358, 2008.

CLAYTON, T.C.; THOMPSON, M.; MEADE, T.W. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case – control study a general practice database. *Eur Heart J*, v.29, p.96-103, 2008.

COLLINS, S.D. Influenza and pneumonia mortality in a group of about 95 cities in the United States. *Pub Health Rep*, v. 54, p.361-407, 1932.

DUARTE, R.M.R.; DONALISIO, M.R. *Eventos adversos após vacinação contra influenza em população institucionalizada, Campinas -SP, Brasil, 2004*. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v.18, nº 2, p. 171-178, 2009.

FAÇANHA, M.C. Impacto da vacinação de maiores de 60 anos para influenza sobre as internações e óbitos por doenças respiratórias e circulatórias em Fortaleza - CE – Brasil. J Bras Pneumol. v.31,nº 5, p.415-20, 2005.

FONG;I.W. Infecção e Aterosclerose: Evidência para Possíveis Associações. Geriatrics & aging, v. 6, nº 9, 2003.

FORLEO-NETO,E.; HALKER.E.; SANTOS, V.J.;PAIVA,T.M.; TONIOLO-NETO,J. Influenza. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.36, nº 2, p.267-274, 2003.

HARVARD HEALTH LETTER, Harvard Medical School; Boston, Massachusetts, v. 34, nº12, 2009.

IBGE. Instituto brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 23 de fevereiro 2011.

NICHOL, k.I.; NORDIN,J.; MULLOOLY,J. et al. Vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among elderly. New Engl J Med, v.348, p.1322-1332, 2003.

MEIRER, C.R.; JICK, S.S.; DERBY, L.E.; VASILAKIS, C.; JICK, H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute infarction. Lancet, v. 351, p. 1467–71, 1998.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - VADEMECUM – Ampliado – sem banalizar nem superestimar. Influenza: aprender e cuidar. Disponível em:<[portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vademecum\\_ampliado.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vademecum_ampliado.pdf)> Acesso em: 20 de março de 2011.

PÉREZ; J.H.; Enfermedades Infecciosas, Clínica Universitaria de Navarra, León, Editorial Everest, p 87, 2005.

POTTER ,C.W. A History of Influenza. Journal of Applied Microbiology , v.91, p. 572–579, 2001.

RADER, D.J. Inflammatory markers of coronary risk (Editorial). N Engl J Med v.343, p.1179-82, 2000.

SMEETH, L.; THOMAS, S.L.; HALL, A.J.;HUBBARD, R.;FARRINGTON, P.;VALLANCE,P. Risk of infarction and stroke acute infection or vaccination. New Engl J Med, v.352, p.2611-2618, 2004.

TAUBENBERGER, J; REID. A.; JANCZEWSKI, T.; FANNING,T. Integration historical clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, v.356 ,p. 1829–39, 2001.



## 2. Artigo

**Título:** O vírus Influenza como desencadeador de doenças cardiovasculares: Revisão sistemática da literatura desde 2009.

**Autores:** Paula Maria Santiago Caputo (Caputo, P.M.S.) e Maria Inês Azambuja (Azambuja, M.I.)

**Local de origem:** Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Faculdade de Medicina - Depto. Medicina Social / Curso de Especialização em Saúde Pública - Edição 2010/2011.

Baseado em Revisão Sistemática: Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet / infection* vol.9, 2009.

### 2.1 Resumo

A associação entre Influenza e aumento na mortalidade por doenças cardiovasculares é reconhecida desde o início do século XX, mas esteve obscurecida durante o período de hegemonia da hipótese lipídica (1970-1990). Sendo re-introduzida sob a hipótese de correlação entre os níveis de mortalidade por Influenza em 1918 e os níveis de mortalidade por Doença Isquêmica do Coração nas décadas de 40-60, por coortes de nascimento. A partir do ano 2000, diversos ensaios clínicos testaram o efeito protetor da vacina da Influenza na mortalidade cardiovascular. Em 2009 é publicada a primeira revisão sistemática sobre o tema. Este estudo é uma extensão desta revisão sistemática. Realizou-se a investigação no site pubmed, utilizando os seguintes termos: 'Influenza human' or 'Influenza vaccines' or 'viruses [Majr]' or 'respiratory tract infections [Majr]' and 'myocardial infarction', procurando por publicações no período de março, 2009 a maio, 2011. Critérios de inclusão: estudos originais, que incluam como desfechos o infarto do miocárdio ou morte por doença cardiovascular. Critérios de exclusão: desenho (relato de casos, artigos de revisão, editoriais, diretrizes clínicas e artigos de informação para os pacientes, ou que examinaram resultados intermediários) e metodologia obscura. Não se restringiu nenhum artigo por língua ou país de origem. A investigação gerou um total de 7 artigos relacionados com a temática do vírus Influenza e doenças cardiovasculares. Apesar do pequeno número de estudos identificados, nos possibilitou reabrir a questão das cortes de nascimento e sua

exposição ao vírus Influenza (em período gestacional e nos primeiros anos de vida) como desencadeador de eventos cardiovasculares, sugerindo associação.

**Palavras-chaves:** Influenza, doenças cardiovasculares, vacinação e coortes de nascimento

## 2.2 Abstract

The association between influenza and increased mortality from cardiovascular disease has been recognized since the beginning of the twentieth century, but was obscured during the hegemony of the lipid hypothesis (1970-1990). Being re-introduced under the hypothesis of correlation between levels of mortality from influenza in 1918 and mortality rates by ischemic heart disease in the decades 40-60, by birth cohorts. From the year 2000, several clinical trials have tested the protective effect of influenza vaccination on cardiovascular mortality. In 2009 it published the first systematic review on the subject. This study is an extension of this systematic review. We conducted research on pubmed, using the following terms: Influenza, human 'or' Influenza Vaccine 'or' virus [MAJR] 'or' respiratory tract infections [MAJR] 'and' myocardial infarction ', searching for publications in the period March, 2009 to May 2011. Inclusion criteria were original studies that include outcomes such as myocardial infarction or death from cardiovascular disease. Exclusion criteria: design (case reports, review articles, editorials, articles, clinical guidelines and information to patients, or who have examined intermediate outcomes) and unclear methodology. No article was not restricted by language or country of origin. The research has generated a total of seven articles related to the subject of influenza virus and cardiovascular disease. Despite the small number of identified studies, enabled us to reopen the question of the courts of birth and their exposure to influenza virus (in pregnancy and the first years of life) as a trigger of cardiovascular events, suggesting associação.

**Key-words:** Influenza, cardiovascular diseases, vaccination and birth cohorts

## 2.3 Introdução

A associação entre Influenza e aumento na mortalidade por doenças cardiovasculares é reconhecida desde o início do século XX, mas esteve obscurecida durante o período de hegemonia da hipótese lipídica (1970-1990). Azambuja re-introduziu esta associação (1994<sup>1</sup>, 1998<sup>2</sup>), com uma hipótese de

correlação entre os níveis de mortalidade por Influenza em 1918 e os níveis de mortalidade por Doença Isquêmica do Coração nas décadas de 40-60, por coortes de nascimento. A mudança do paradigma degenerativo para o inflamatório / infeccioso na aterogênese iniciou-se no final dos anos 90, a partir de inúmeros estudos experimentais, epidemiológicos, clínicos e ecológicos<sup>1,2,3,4 e 5</sup>.

Estudos observacionais realizados por MEIER et al., (1998)<sup>6</sup> e ensaios clínicos desenvolvidos por NAGHAVI et al., (2000)<sup>7</sup>; SMEETH et al.,(2004)<sup>8</sup> e CLAYTON, THOMPSON E MEADE (2008)<sup>9</sup>, nos últimos 10 anos tem reforçado a possibilidade de associação entre infecções respiratórias, e especialmente a Influenza, e a ocorrência de eventos vasculares isquêmicos, e mostrado que a vacinação contra Influenza reduz eventos cardiovasculares em pessoas idosas<sup>7;10</sup>. O vírus Influenza tem efeitos tanto na inflamação quanto na coagulação, podendo desenvolver a desestabilização de placas ateroscleróticas vulneráveis até a oclusão total da luz do vaso da artéria coronária, que é o principal fator para o desencadeamento do infarto agudo do miocárdio<sup>3;11</sup>.

Em 2009, Warren-Gadsh<sup>12</sup> e cols publicaram a primeira revisão sistemática sobre a associação entre a infecção por Influenza e o desencadeamento de infarto do miocárdio e morte por eventos cardiovasculares, incluindo a proteção fornecida pela vacinação contra estes desfechos.

O objetivo do presente estudo é realizar uma extensão desta revisão com a busca de estudos publicados a partir de março de 2009 no site pubmed.

## **2.4 Metodologia**

Realizou-se uma busca, no site pubmed de artigos publicados no período de março de 2009 à maio de 2011, sem limitação de língua. Os seguintes termos MeSH de busca foram utilizados: 'Influenza human' or 'Influenza vaccines' or 'viruses[Majr]' or 'respiratory tract infections[Majr]' and 'myocardial infarction'. A busca foi repetida com os termos MeSH "Influenza human' or 'Influenza vaccines' and 'cardiovascular diseases[Majr]". Busca por

palavras-chave foram realizadas com a combinação dos termos “Influenza”, “flu”, “vaccine”, “respiratory infection”, “myocardial infarction”, “cardiovascular”, “coronary”, “atherosclerosis”, and “atherogenesis”. As bibliografias de artigos relevantes foram consultadas para referências adicionais.

### **Critérios de Inclusão:**

- Estudos originais, que incluam como desfechos o infarto do miocárdio ou morte por doença cardiovascular (ou morte por causa específicas, como doença cardíaca coronariana ou doença isquêmica); e como exposições: Influenza, infecção respiratória aguda (quando não subdividida em causa) e vacinação contra Influenza.
- Desenhos ecológicos, caso-controles, coortes, estudos de caso-somente (por exemplo, séries de casos auto-controlados ou estudos de cruzamento de casos), e ensaios clínicos randomizados.

### **Critérios de Exclusão:**

- Estudos de relato de casos, artigos de revisão, editoriais, diretrizes clínicas e artigos de informação para os pacientes.
- Estudos que examinaram resultados intermediários, tais como: marcadores inflamatórios, enzimas cardíacas e alterações de eletrocardiograma (fora do contexto do infarto agudo do miocárdio).
- Estudos em que os métodos não estão claramente descritos, ou que o processo de inclusão é duvidoso.

Síntese e Extração dos dados: Foram coletados dados sobre as populações de estudo, as definições de exposição e resultados, os tamanhos amostrais, as medidas descritivas dos resultados, intervalos de confiança e testes de significância estatística. Os estudos foram categorizados por desenho do estudo e definições de Influenza (gripe confirmada, doença semelhante à gripe, e infecção respiratória aguda).

**Conflito de interesses:** Não houve nenhum conflito de interesse na realização desse trabalho.

## **2.5 Resultados**

A busca resultou em 279 artigos, dos quais 145 foram excluídos por serem repetidos, restando 134 artigos originais. Destes 95 foram previamente selecionados pelo desenho do estudo, após a leitura do resumo, 55 apresentaram critérios de exclusão (figura 1). Em segunda análise, após a apreciação metodológica, 40 referências foram identificadas, destas 25 estudos foram potencialmente alocados para a revisão de texto completo. Assim, 7 estudos focados na relação entre Influenza e doença cardiovascular foram incluídos na análise e 18 identificados para inclusão no embasamento teórico, publicados no período entre março de 2009 e maio de 2011, sem restrição de língua ou país de origem.

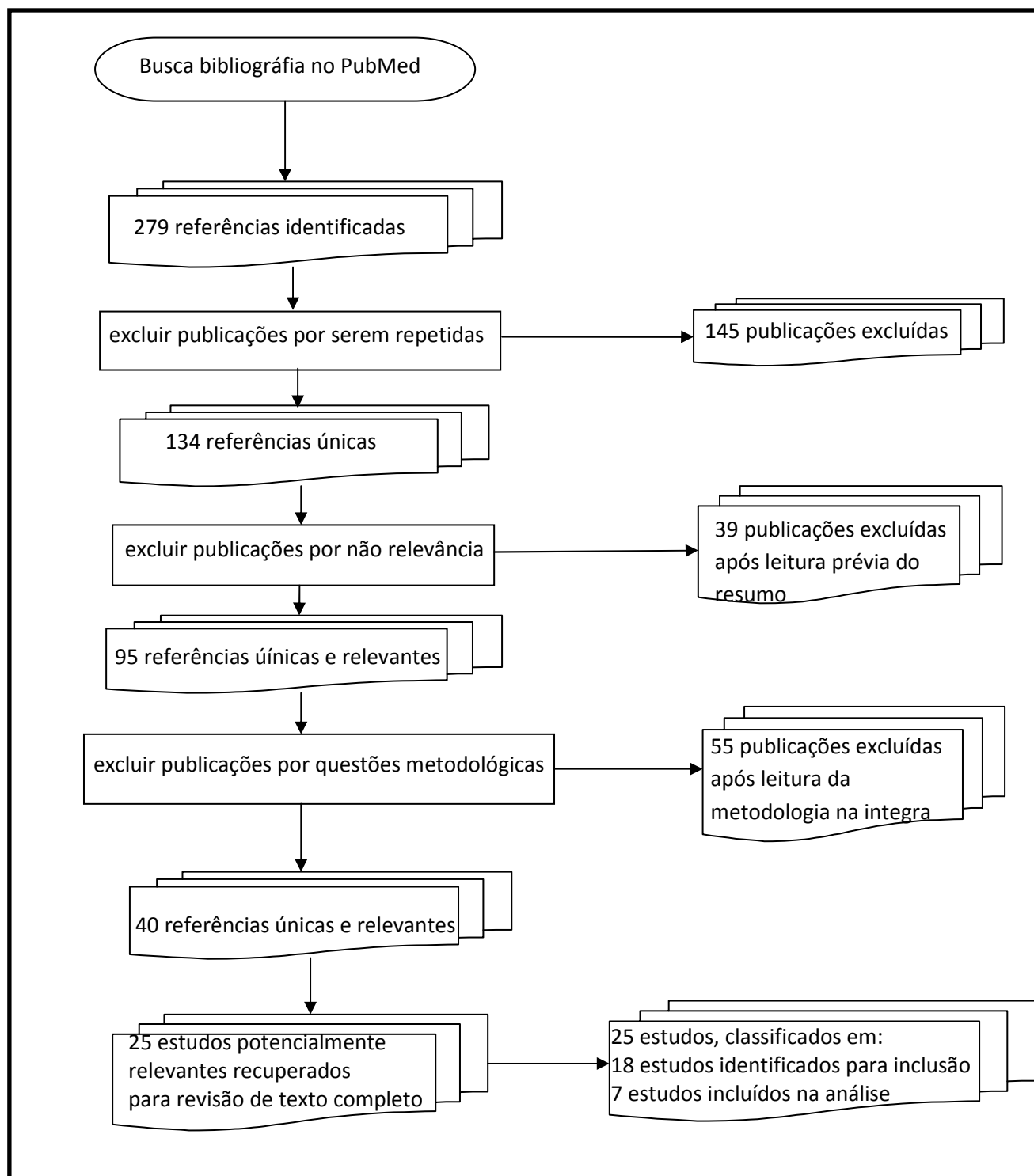


Figura 1: Fluxograma do Estudo

Os sete estudos alocados com a temática Influenza e doença cardiovascular apresentaram-se da seguinte forma: 2 estudos caso-controle, 2 estudos de coorte e 3 ensaios clínicos randomizados (quadro 1).

Título	Autores	País de Origem	Revista	Ano	n	Desenho	Resultados Principais
Association of Influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism. <b>(incluído por ser doença circulatória)</b>	Zhu,T.; et al	França	Thromb Haemost. Dec;102(6): 1259-64.	2009	727	Caso-controle	Sugere que a vacinação contra a Influenza está associada com um risco reduzido de TEV.
Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study.	Siriwardena AN, et al.	Canadá	CMAJ. 19;182(15): 1617-23.	2010	78706	Caso-controle	A vacina da gripe, mas não a vacina pneumocócica está associada a uma taxa reduzida de infarto agudo do miocárdio
Pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction and stroke in men.	Tseng, HF.; et al	USA	JAMA. 5;303(17):1 699-706.	2010	84170	Coorte	Em homens com idade entre 45 anos ou mais, a recepção da vacina pneumocócica não foi associada a risco reduzido de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.
Lingering prenatal effects of the 1918 Influenza pandemic on cardiovascular disease	Mazumder, B.; et al	USA	J Dev Orig Health Dis. 1; 1(1): 26–34.	2010	100.000	Coorte	Relação entre infecções maternas na gestação e doenças cardiovasculares - independentes da desnutrição materna.
Antibody response to Influenza immunization in coronary artery disease patients: a controlled trial	Keshtkar-Jahromi, M.; et al.	Irã	Epub, vol. 28, nº 10, p.110-3	2009	137	Ensaio Clínico	A vacina anti Influenza foi considerada segura nos pacientes com DAC e as espostas dos anticorpos foram semelhantes ao grupo controle.
Antibody response to Influenza vaccine in coronary artery disease: a substudy of the FLUCAD study.	Brydak, LB.; et al.	Polônia	Med Sci Monit. Jul;15(7), p.85-91.	2009	658	Ensaio Clínico	60% dos pacientes alcançaram altos níveis de anticorpos após dosagem suficiente de vacina para prevenir a gripe.
Factors Contributing to Suboptimal vaccination against Influenza	Mohammad ,M.; et al	USA	Tex Heart Inst J;36(6):546-52	2009	1202	Ensaio Clínico	Apenas 57% dos entrevistados afirmaram já ter se vacinado, apesar de 65% dos indivíduos se considerarem pacientes de alto risco Lembrando que a vacinação (gripe sazonal) recomendada p/ todos pacientes com DC.

Quadro 1: Quadro resumo dos 7 estudos alocados na análise.

## **Estudos de infecção por Influenza**

Após a pandemia (surto) da H1N1, no inverno de 2009, o mundo científico voltou sua atenção para estudos, em sua maioria, de prevenção e tratamento da doença. Haja visto, que a pandemia da gripe Espanhola (1918), também H1N1, dizimou milhões de pessoas e as equipes de saúde não estavam preparadas para enfrentá-la. Nesta seleção de trabalhos, publicados entre março de 2009 e maio de 2011, foi nítida a preocupação dos profissionais de saúde em todos os níveis de atenção, principalmente com as faixas etárias mais jovens e os portadores de doenças crônicas em idades mais avançadas.

Os estudos relacionados à relação entre Influenza e doença cardiovascular foram escassos, limitando-se a apenas 7 estudos incluídos na seleção final. Os outros estudos incluídos foram usados para ilustrar as pesquisas recentes sobre o tema.

### **Caso-controle**

Siriwardena e colaboradores (2010) investigaram a possível associação entre vacinação contra Influenza e vacinação pneumocócica e infarto agudo do miocárdio. Foram incluídos 78.706 pacientes (todos com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio), dos quais 16.012 foram casos e 62.694 controles pareados. No ano anterior, a vacina da gripe foi dada em 8.472 casos (52,9%) e 32 081 controles (51,2%), resultando num odds ratio ajustado (OR) de 0,81, IC de 95%( 0,77-0,85). A vacinação no início da gripe sazonal foi associada com uma menor taxa de infarto agudo do miocárdio (OR ajustado 0,79, IC 95% 0,75-0,83) do que a vacinação depois de meados de novembro - início do inverno europeu- (OR ajustado 0,88, IC 95% 0,79-0,97). A vacinação pneumocócica não foi associada com uma redução na taxa de infarto agudo do miocárdio (OR ajustado 0,96, IC 95% 0,91-1,02). O estudo concluiu que a vacina da gripe, mas não a vacina pneumocócica está associada à proteção para infarto agudo do miocárdio, e sugere estudos adicionais<sup>13</sup>.



Zhu, et al. (2009) procuraram avaliar se o impacto da vacinação contra a gripe pode reduzir o risco de eventos de tromboembolismo venoso (TEV). Embora este desfecho não estivesse na lista de termos buscados originalmente, julgamos pertinente relatá-lo. O estudo foi realizado em 11 centros franceses (entre 2003 e 2007), compreendendo 727 casos consecutivos com primeiro episódio de TEV documentado e 727 controles pareados por idade e sexo. 202 (28,2%) casos e 233 (32,1%) controles foram vacinados contra a gripe nos últimos 12 meses. Após análise de regressão multivariada, o odds ratio (OR) para TEV associado à vacinação foram 0,74 (95%; [IC], 0,57-0,97) e 0,52 (95% IC, 0,32-0,85), respectivamente, para toda a população e para indivíduos com 52 anos ou menos. O efeito protetor da vacinação foi semelhante nos dois grupos (caso e controles) tanto para trombose venosa profunda (OR 0,9, 95% IC, 0,60-1,35) quanto para embolia pulmonar (OR 0,71, 95% IC, 0,53-0,94) e para ambos provocaram (OR 0,71, IC 95%, 0,53-0,97) e TEV não provocada (OR 0,85, 95% IC, 0,59-1,23). Assim, sugere que a vacinação contra a Influenza está associada com um risco reduzido de TEV<sup>14</sup>.

## **Coorte**

Os estudos de coorte consistem em estudos observacionais onde os indivíduos são classificados (ou selecionados) segundo o status de exposição, sendo seguidos para avaliar a incidência de doença. Neste caso conduzidos para avaliar a etiologia da doença e a associação entre a vacinação e a minimização de risco de infarto agudo e acidente vascular cerebral, no primeiro estudo e avaliação de coortes de nascimento e a relação com eventos cardiovasculares no segundo.

Estudo realizado em 2010, por Tseng e colaboradores, coorte-prospectivo, avaliou se os efeitos da vacina pneumocócica minimizam o risco de eventos vasculares (infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral) em homens. Foram alocados 84.170 participantes com idade entre 45 e 69 anos do sexo masculino, recrutados entre Janeiro de 2002 e dezembro de 2003, e seguidos até 31 de dezembro de 2007. As características

demográficas e estilo de vida foram coletados detalhadamente a partir de entrevista, os registros de vacina foram obtidos do Sistema de Rastreamento de Imunização. Durante o seguimento, ocorreram 1.211 infartos entre as 112.837 pessoas-vacinadas/ ano (10,73 por 1000 pessoas-ano) em comparação com 1494 eventos de IAM nas 246.170 não vacinadas pessoas-ano (6,07 por 1000 pessoas-anos). Para o estudo, havia 651 eventos de IAM em 122.821 pessoas-ano vacinadas (5,30 por 1000 pessoas-ano) em comparação com 483 eventos em 254.541 pessoas-anos não vacinados (1,90 por 1000 pessoas-anos). Com ajuste para escore de propensão, não foi encontrado evidência de associação entre vacinação contra o pneumococo e redução do risco de infarto agudo do miocárdio (hazard ratio ajustada [HR], 1,09; 95% intervalo de confiança [IC], 0,98-1,21) ou acidente vascular cerebral (HR ajustado, 1,14; 95% IC, 1,00-1,31). Concluiu-se que, em uma coorte de homens com idade entre 45 anos ou mais, a vacina pneumocócica não foi associada a risco reduzido subsequente de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral<sup>15</sup>.

Mazumder e colaboradores (2010) compararam coortes de nascimento supostamente expostas desigualmente a risco de infecção por Influenza intra-utero – nascidas respectivamente no primeiro (mais expostas) e no quarto (menos expostas) trimestres de 1919 com relação à frequência de doença CVD após os 60 anos. Encontraram que, para os homens, a prevalência era 25.6% nos nascidos no primeiro trimestre versus 20.8% nos nascidos no quarto trimestre, diferença considerada significativa quando expressa como proporção em excesso (23.1%) da diferença relativa (4.8%)<sup>16</sup>.

### **Estudos de Intervenção**

O primeiro estudo analisado, realizado no Irã, investigou a segurança da resposta imune à vacina antinfluenza em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). A vacina trivalente foi administrada em 137 pacientes elegíveis com DAC e 67 indivíduos pareados por idade e sexo, sem DAC. Os títulos de anticorpos foram medidos antes e um mês após a

vacinação. A vacina foi considerada segura nos pacientes com DAC e as respostas dos anticorpos foram semelhantes ao grupo controle<sup>17</sup>.

Este foi um sub-estudo (FLUCAD), randomizado duplo-cego controlado por placebo da vacinação contra a Influenza na prevenção secundária de eventos isquêmicos coronários em pacientes com doença arterial coronariana. Receberam vacina 325 pacientes e 333 receberam placebo. Para controle dos pesquisadores foram medidos os níveis de anticorpos anti-hemaglutinina e neuraminidase, bem como os níveis de IgM e IgG contra a Influenza A e B antes da administração da vacina ou placebo e após 8-10 semanas em 78 pacientes vacinados e 97 controles. Os resultados se apresentaram da seguinte forma: os títulos pós-vacinais de anticorpos foram significativamente maiores do que antes da vacinação, com aumentos médios de 4,9 a 5,7 vezes para anti-hemaglutinina e de 3,5 para 4,2 vezes para anticorpos neuraminidase. Taxas de anticorpos pós-vacinação variaram de 56% de proteção (4-60), e as taxas de resposta de 62% (8-68). A porcentagem de pacientes com significativas concentrações de IgG e IgM pós-vacinação foi maior do que antes da vacinação e atingiu 100% e 88,1% no caso de IgG e de 14,3% e 5,2% no caso de IgM em resposta à vacina da gripe para cepas A e B, respectivamente. Dessa forma, pelo menos 60% dos pacientes alcançaram altos níveis de anticorpos pós-vacinação suficientes para prevenir a gripe<sup>18</sup>.

Madjid e colaboradores (2009)<sup>19</sup> estudaram a relação de pessoas imunizadas para a gripe A com eventos cardiovasculares, em pessoas portadoras de doença coronária. Procuraram estimar a taxa de pessoas vacinadas que tinham doença cardiovascular e seus contatos mais próximos. Foi realizada uma pesquisa via telefônica com 1.202 pacientes adultos. Entre os entrevistados, 134 (11,1%) apresentavam histórico de doença cardíaca ou derrame. Destes 134 indivíduos, 57% eram do sexo masculino e 45% tinham idade igual ou superior à 65 anos. No total, 57% já haviam sido imunizados para Influenza em anos anteriores (2003-2004) e 75% apresentaram idade igual ou maior do que 65 anos. Apenas 65% dos 134 se consideravam pacientes de alto risco status. Questionadas as razões para a não imunização, foram citadas: descrença e o medo de contrair a gripe através da vacina.

Apesar de vacinação contra a gripe sazonal ser recomendada para todas as pessoas portadoras de doenças coronárias e seus contatos direto, a prática é menos comum que é o ideal <sup>19</sup>.

## 2.6 Discussão

Apesar deste estudo ter encontrado apenas sete artigos focados na temática da relação entre Influenza e doenças circulatórias (um estudo é sobre trombose), a revisão mostrou que o tema Influenza tem ocupado os pesquisadores em todos os níveis de cuidados, desde o primário com o uso de máscara e higiene, até o terciário, no qual se inclui o tratamento de potenciais complicações da infecção <sup>20;21</sup>.

Foram identificados estudos em diferentes grupos (gestantes, imunodeprimidos, transplantados ou portadores de doenças crônicas), e faixas etárias. Por exemplo, os estudos de Loeb e Arguedas, ambos de 2010, focaram a faixa etária de idade inferior a 18 anos, na qual avaliaram o efeito protetor da vacina <sup>22;23</sup>. Isto se deveu ao fato de 45% das internações, em 2009, terem ocorrido em pacientes com idade inferior a 18 anos de idade<sup>23</sup>.

As populações idosas, também são foco de preocupação dos pesquisadores, pela suposta redução da competência imunológica com a idade. O Brasil vem avançando na transição para o envelhecimento populacional, o que justifica o alerta com relação a potenciais efeitos das exposições ambientais sobre a população idosa. Os trabalhos de Zhu (2009)<sup>24</sup> e Greenberg (2009)<sup>25</sup> avaliaram a eficácia da vacina (H1N1) em grupos estratificados por idade (3 a 11 anos, 12 a 17 anos, 18 a 60 anos e 61 anos ou mais). Zhu obteve melhores respostas imunes após uma única dose da vacina em indivíduos mais jovens (3 a 11 anos) e mais velhos (61 anos ou mais) comparados com os outros dois grupos estratificados (12 a 17 anos e 18 a 60 anos). Greenberg pesquisou a eficácia da vacina dois grupos etários (<50 anos e ≥ 50 anos), sugerindo que com uma única dose, de 15 mg da vacina, se obtém efeito protetor em adultos com idade igual ou superior a 50 anos.

Além das investigações em grupos e faixas etárias diversas, outras pesquisas buscam diferenciar pelas cepas às quais os indivíduos foram

expostos. Bewick e colaboradores (2011)<sup>26</sup>, compararam adultos com pneumonia adquirida na hospitalização entre setembro, 2008 e junho, 2010 (excluídos os pacientes admitidos durante o período da pandemia de 2009). Dos 1046 adultos com diagnóstico confirmado de pneumonia, 254 (25%) tinham Influenza H1N1, constatado na admissão hospitalar. A mortalidade hospitalar desses pacientes foi de 11,4% comparado com 14% em pacientes preocupados com pneumonia adquirida anteriormente.

Contudo, um dos interesses de nossa revisão consiste na questão das coortes de nascimento, na qual Mazumder (2010)<sup>16</sup> identifica risco aumentado de DIC após 1980 em indivíduos supostamente com maior exposição intra-útero durante a Pandemia de 1918, corroborando a ideia proposta originalmente por Azambuja<sup>1, 2 e 5</sup> de possível efeito sensibilizador – e não apenas desencadeador - do vírus Influenza para eventos cardiovasculares.

Azambuja (2008)<sup>27</sup> já propunha que a primo-infecção intra-útero ou nos primeiros anos de vida, na dependência do subtipo viral, pode sensibilizar uma reação inflamatória letal na re-infecção, e que a ordem de infecção por diferentes subtipos poderia determinar a evolução temporal nos padrões de mortalidade por causas específicas<sup>28</sup>. Estudo descritivo sobre as tendências na mortalidade e nas internações hospitalares por Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Doenças do Aparelho Respiratório (DAR) no Rio Grande do Sul entre 1996-2008 sugere que possa haver associação inversa entre tendências temporais na morbi-mortalidade por DAR e IAM<sup>29</sup>.

A contribuição da Influenza na inflamação reconhecida como associada à doença cardiovascular<sup>30; 31 e 32</sup>, ainda está por ser melhor compreendida.

Sugere-se que outros pesquisadores dêem continuidade ao estudo, e o atualizem com outros bancos de dados indexados sem restrição de país ou língua.

Ainda, devido à escassez de literatura, sugere-se que realizem trabalhos inéditos na temática das coortes de nascimentos e a relação com o subtipo viral, pois seria notável se de fato a influenza tivesse um efeito sensibilizador, e não apenas desencadeador, do vírus influenza para eventos cardiovasculares.

NOTA: 1) Este estudo utilizou apenas o site do pubmed para a busca de referências, visto que o outro site de busca utilizado no artigo base (embase) é um site pago e não possuíamos recursos para tal. 2) Por tratar-se de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), as referências foram selecionadas e classificadas por um único pesquisador. O que não é o mais apropriado em trabalhos do tipo Análise Sistemática.

## 2.7 Referências

- 1- Azambuja MIR. Influenza pandemic and ischemic heart disease epidemic: cause and effect?. In: X The International Symposium on Atherosclerosis, 1994, Montréal. Atherosclerosis, 1994.109. p. 328.
- 2- Azambuja MIR. 1918 influenza pandemic and the rise in CHD mortality: cause and effect?. In: International symposium on infection and atherosclerosis, 1998, Veyrier-du-Lac, 1998.
- 3- Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*. 1999; 340, 115-126.
- 4- Libby P. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105,74,483-487.
- 5- Azambuja MI. Similarities in mortality patterns from influenza in the first half of the 20th century and the rise and fall of ischemic heart disease in the United States: a new hypothesis concerning the coronary heart disease epidemic. *Caderno de Saúde Pública*. 2002; 18, 3, 557-577.
- 6- Meirer CR. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute infarction. *Lancet*. 1998; 351, 1467–71.
- 7- Naghavi M. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*. 2000; 102,3039-45.
- 8- Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of infarction and stroke acute infection or vaccination. *New Engl J Med*. 2004; 352,.2611-2618.
- 9- Clayton TC. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case – control study a general practice database. *Eur Heart J*. 2008;.29,96-103.
- 10- Vu T. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine*. 2002;.20,1831-1836.

- 11-Madjid, M. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J.* 2004;31,4–13.
- 12- Warren-Gash C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.*2009;10,601-10.
- 13-Siriwardena NA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ.* 2010;19;182(15):1617-23.
- 14-Zhu T, Carcaillon L, Martinez I, Cambou JP, Kyndt X, Guillot K, et al. Association of influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2009;102(6):1259-64.
- 15-Tseng HF, Slezak JM, Quinn VP, Sy LS, Van den Eeden SK, Jacobsen SJ. Pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction and stroke in men. *JAMA.* 2010 ;5;303(17):1699-706.
- 16-Mazumder B. Lingering prenatal effects of the 1918 influenza pandemic on cardiovascular disease. *J Dev Orig Health Dis.* 2010; 1(1): 26–34.
- 17-Keshtkar-Jahromi M, Vakili H, Rahnavardi M, Gholamin S, Razavi SM, Eskandari A, et al. Antibody response to influenza immunization in coronary artery disease patients: a controlled trial. *Epub.* 2009; 28,10,110-3.
- 18-Brydak LB. Antibody response to influenza vaccine in coronary artery disease: a substudy of the FLUCAD study. *Med Sci Monit.* 2009;15(7),85-91.
- 19-Madjid M. Factors Contributing to Suboptimal Vaccination against Influenza. *Texas Heart Institute Journal.* 2009; 36,6,546-552.
- 20-Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA.* 2009; 4;302(17):1865-71.
- 21-Canini L, Andréoletti L, Ferrari P, D'Angelo R, Blanchon T, Lemaitre M, et al. Surgical mask to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *PLoS One.* 2010;17;5(11):e13998.
- 22-Loeb M, Russell ML, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJ. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA.* 2010;10;303(10):943-50.

- 23-Arguedas A. Responses to 2009 H1N1 vaccine in children 3 to 17 years of age. *N Engl J.* 2010;28;362(4):370-2.
- 24-Zhu FC, Wang H, Fang HH, Yang JG, Lin XJ, Liang XF, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med.* 2009;17;361(25):2414-23
- 25-Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med.* 2009;17;361(25):2405-13.
- 26-Bewick T, Myles P, Greenwood S, Nguyen-Van-Tam JS, Brett SJ, Semple MG, et al. Clinical and laboratory features distinguishing pandemic H1N1 influenza-related pneumonia from interpandemic community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* 2011;66(3):247-52.
- 27-Azambuja MI. Connections: can the 20th century coronary heart disease epidemic reveal something about the 1918 influenza lethality? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol.. 41, p. 1-4, 2008.
- 28-Azambuja MI. A parsimonious hypothesis to the cause of influenza lethality and its variations in 1918 1919 and 2009. *Medical Hypotheses*, p. 000-000, 2009.
- 29-Azambuja MI. Influenza e a co-evolução da morbi-mortalidade por doenças respiratórias e cardiovasculares no Rio Grande do Sul. *Bol da saúde*, v.23, nº1, p.63-67, 2009b.
- 30-Crimmins EM. Infection, inflammation, height, and longevity. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:498–503.
- 31-Shi L, Smith SE, Malkova N, Tse D, Su Y, Patterson PH. Activation of the maternal immune system alters cerebellar development in the offspring. *Brain Behav Immun.* 2009;23:116–123.
- 32-Ward JR. Translational mini-review series on immunology of vascular disease: inflammation, infections and Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Clin Exp Immunol.* 2009;156:386–394.



### **3. Anexos**

#### **3.1 Normas da Revista**

Revista HCPA

#### **INSTRUÇÕES AOS AUTORES**

##### **Escopo e política**

A Revista HCPA tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes da Ciência da Saúde. Além dos números regulares, a Revista HCPA publica o suplemento da Semana Científica do HCPA. Na seleção dos artigos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de três meses a partir da data de submissão. Os direitos autorais dos artigos automaticamente são transferidos para a Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). O conteúdo do material enviado para publicação na Revista não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos originais, de revisão, atualização ou cartas podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. O artigo deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

##### **Forma e preparação de artigos**

#### **SÃO ACEITOS PARA PUBLICAÇÃO**

##### **Editorial**

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos Editores e/ou submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 900 palavras e cinco referências. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

#### Artigos Originais

Apresentam resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes para o leitor que deseja repetir o trabalho do autor ou avaliar seus resultados e conclusões. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Sugere-se, quando apropriado, o detalhamento do tópico “Método”, informando o desenho do estudo, o local onde foi realizado, os participantes do estudo, os desfechos clínicos de interesse e a intervenção. Para esses artigos, deve-se apresentar um resumo estruturado.

Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras, com um total de 5 figuras ou tabelas e, no máximo, 40 referências.

#### Comunicações Breves

Artigos originais, porém mais curtos, abordando campos de interesse na área da saúde, com resultados preliminares ou de relevância imediata, devem ter até 1.500 palavras. Incluir um resumo, seguindo o modelo dos artigos originais e, no máximo, uma tabela ou figura, além de, no máximo, 15 referências.

#### Artigos de Revisão

Preferencialmente solicitados pelos Editores a especialistas da área. Objetivam englobar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, comentando trabalhos de outros autores, baseados em uma bibliografia abrangente ou eventualmente por demanda espontânea. Devem conter até 6.000 palavras com um total de 3 tabelas ou figuras. Esses artigos devem apresentar resumo, não necessariamente estruturado. Uma lista abrangente, porém não excessiva, de referências. Preferencialmente até 80 referências para artigos nesta modalidade.

#### Relatos de Casos

Apresentação de experiência profissional, baseada em estudo de casos peculiares e comentários sucintos de interesse para atuação de outros profissionais da área. Devem conter até 1.500 palavras, com um total de 3

tabelas ou figuras e, no máximo, 25 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica. A sua estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação estruturada do caso (por exemplo: identificação do paciente, queixa e história patológica pregressa, antecedentes pessoais e familiares e exame clínico) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos.

### Imagens Diagnósticas

Imagens elucidativas de situações médicas, com 2 a 3 imagens (mínimo de 300 dpi), acompanhadas de um texto de, no máximo, 20 linhas.

### Cartas

Opiniões e comentários sobre o conteúdo da revista, sua linha editorial ou sobre temas de relevância científica: os textos devem ser breves com, no máximo, 500 palavras. Podem ser comentários sobre material publicado na revista ou trazer dados novos e observações clínicas. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor, revisor ou editor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise, autoria ou editoração. Autores e pareceristas do processo de revisão devem informar sobre possíveis conflitos de interesse. Isto se estende para editoriais e artigos de revisão e deve ser feito na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usar esta informação para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Conflitos de interesse podem ocorrer quando o parecerista que revisa um artigo tem alguma forma de relacionamento com um ou mais dos autores. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se. Pareceristas devem recusar artigos para os quais eles se julguem incapazes de revisão não-tendenciosa.

## PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

### Pacientes

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, a paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na Internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de uma paciente, como fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometem os resultados do estudo.

## EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e pesquisa em animais deve ter aprovação prévia de Comitê de Ética em Pesquisa ou Comissão de Ética no uso de animais, respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 196/96 e complementares e da Lei 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão de ética, bem como da CONEP, se aplicável. Ensaio clínico realizado no Brasil deve ser registrado no SISNEP – Sistema Nacional de Ética em Pesquisa, através do website <http://portal.saude.gov.br/sisnep/>. Ensaio clínico realizado em qualquer país podem ser registrados em diversas instituições, como o website <http://www.clinicaltrials.gov/>, iniciativa do U.S. National Institutes of Health, e outras.

## PREPARO DO ARTIGO

Já possui um Login/Senha para a Rev HCPA? ACESSO Não tem Login/Senha? CADASTRO DE USUÁRIOS O cadastro no sistema e posterior acesso ou login são obrigatórios para submissão como também para verificar o estágio das submissões. Identificação: devem constar: a) Título do artigo, que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas). Deve-se apresentar a versão do título abreviado para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) nome completo dos autores; c) instituição e o setor ou unidade da instituição a que cada autor está filiado (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) nome do setor ou unidade da instituição onde o trabalho foi realizado; e) indicação do autor responsável pela correspondência, acompanhada do endereço eletrônico; f) se o trabalho tiver sido subvencionado, deve-se indicar o nome da agência de fomento que concedeu

o subsídio; g) se tiver sido baseado em uma tese acadêmica, deve-se indicar o título, ano e a instituição em que foi apresentada; h) se tiver sido apresentado em reunião científica, deve-se indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

**Resumo e Palavras-chave:** os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Objetivo, Método, Resultados, Discussão e Conclusões). As palavras-chave, expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidos pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Devem ser apresentados em português e em inglês.

**Texto:** deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números-índices). As referências devem ser citadas no texto entre parênteses, conforme o exemplo: Referências (1).

**Tabelas:** devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, sem duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. Tabelas provenientes de outras fontes devem citar as referências originais no rodapé.

**Figuras e gráficos:** as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem estar em formato JPG (em alta resolução - 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

**Análise estatística:** os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex,  $P < 0,05$ ;  $P < 0,01$ ;  $P < 0,001$ ) devem ser mencionados.

**Abreviações:** as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

**Nome de medicamentos:** deve-se usar o nome genérico.

**Havendo citação de aparelhos/equipamentos:** todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

**Agradecimentos:** devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que mereçam reconhecimento, mas que não tenham justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

**Referências:** devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <http://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências; apenas citados no texto ou em nota de rodapé.

**A lista de referências deve seguir os exemplos abaixo:**

**Artigos de periódicos (de um até seis autores)**

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazemos tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

**Artigos de periódicos (mais de seis autores)**

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

**Artigos sem nome do autor**

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

**Livros no todo**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

### **Capítulos de livro**

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

### **Livros em que editores (organizadores) são autores**

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

### **Teses**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

### **Trabalhos apresentados em congressos**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. EDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

### **Artigo de periódico em formato eletrônico**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

### **Outros tipos de referência deverão seguir o documento**

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)), disponível na Internet, May 2009.

### **Requisitos técnicos**

Arquivo word (.doc ou .rtf), digitado em espaço simples, fonte tamanho 10, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff.