



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”**

**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

**Carina Grespi Bueno**

**SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA EM PACIENTES  
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA APÓS VACINA  
CONTRA INFLUENZA**

**BOTUCATU - SP  
2020**

Carina Grespi Bueno

SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA EM PACIENTES  
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA APÓS VACINA  
CONTRA INFLUENZA

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio  
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para  
obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientadora: Prof. Associada Ilda de Godoy

BOTUCATU - SP  
2020

## FICHA CATALOGRÁFICA

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM. DIVISÃO TÉCNICA  
DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bueno, Carina Grespi.

Síndrome da resposta Inflamatória sistêmica em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica após vacina contra influenza / Carina Grespi Bueno. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ilda de Godoy Capes:  
40406008

1. Vacinas contra Influenza. 2. Inflamação sistêmica.
3. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

**Carina Grespi Bueno**

**SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA EM PACIENTES  
COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA APÓS VACINA  
CONTRA INFLUENZA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de mestre em Enfermagem.

Orientador: Prof.(a). Associada Ilda de Godoy

Comissão examinadora

---

Prof.(a). Dr(a)

---

Prof.(a). Dr(a)

---

Prof.(a) Dr(a)

Botucatu, 04 de Setembro de 2020.

Aos meus avôs, Laor e Pedro, por sempre estarem presentes em minhas orações.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Nossa Senhora de Fátima, por ter iluminado o meu caminho e por me privilegiar de exercer essa profissão magnífica.

Aos meus pais, Pércio e Lígia por todo amor e confiança dedicados a mim que me fortalece todos os dias, e não medirem esforços para que eu chegasse onde estou.

A minha querida orientadora Ilda, pela dedicação cuidadosa em todas as etapas do desenvolvimento deste trabalho e pelo amparo em todas as situações pelas quais passei, principalmente por ter acreditado em mim. Além de ser uma excelente professora e profissional a qual me inspiro.

A toda equipe do Ambulatório de Função Pulmonar-HC/UNESP, em especial a enfermeira Estefânia por todo aprendizado concebido a mim e por estarem sempre dispostos a acrescentar na minha formação profissional.

As Dra. Suzana e Dra. Talita pela oportunidade de crescimento e desenvolvimento profissional e pessoal em ERS International Congress – Madrid 2019, além de serem pessoas admiráveis.

Ao enfermeiro Danilo Ferrari, meu grande amigo, por ser meu maior apoio, pessoa incrível a qual eu me espelho.

A Equipe do Ambulatório Médico de Especialidade pelo apoio e confiança, em especial minha amiga e parceira Enf. Elaine.

E em especial a mim, por toda a minha dedicação e disciplina para realização desse trabalho, a qual me orgulho muito.

“Não basta sonhar. É preciso transformar os sonhos em um projeto de vida”

**Janguê Diniz**

## RESUMO

Bueno C G SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA APÓS VACINA CONTRA INFLUENZA Dissertação (Mestrado Acadêmico) –Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.

**INTRODUÇÃO:** A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tornou-se uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A exacerbação aguda, que consiste na piora do estado estável anterior à doença, é vista cerca de 1-4 vezes por ano; e é frequentemente atribuída a infecções, causadas por vírus (25 a 30%), como o vírus da influenza, este é o patógeno viral mais frequentemente detectado. Por isso, a Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) recomenda a vacinação contra influenza, a qual é capaz de reduzir as taxas de hospitalização e mortalidade. Apesar da ampla utilização da vacina, das altas porcentagens de cobertura vacinal, pouco se sabe sobre o efeito da vacinação na síndrome da resposta inflamatória nesses indivíduos. **OBJETIVO:** Analisar os efeitos da vacina contra influenza na síndrome da resposta inflamatória sistêmica e nos sintomas de pacientes com diagnóstico de DPOC. **METODOLOGIA:** A coleta de dados foi realizada no período de maio de 2018 a junho de 2019. Foram avaliados 38 indivíduos com diagnóstico de DPOC atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, com idade  $\geq$  a 40 anos selecionados de forma consecutiva. As coletas de sangue foram realizadas no dia e 72 horas após a aplicação da vacina. O instrumento de coleta de dados foi aplicado no mesmo dia da aplicação da vacina, semanalmente até completar 30 dias e mensalmente até um ano. A dispneia, foi avaliada por meio do COPD Assessment Test (CAT) e da escala de dispneia modificada, do Medical Research Council (mMRC). Os dados coletados foram analisados através de estatística descritiva Sigma Stat 3.5. **RESULTADOS:** A idade média foi de 73,4 anos, 63,1% faziam uso de O<sub>2</sub>; 18,5% eram tabagistas. Na primeira semana relataram dor local (58%), mialgia (42%), febre (34%), edema (13%) prurido (11%), erupção (5%) e cefaleia (3%). Houve alteração nos resultados do hemograma e PCR, entretanto não houve alteração da interleucina-6. O serviço médico foi procurado por 71% deles, destes, sete foram a óbito. **CONCLUSÃO:** Apesar da comprovada eficácia da vacina em outros estudos, os participantes deste estudo mesmo apresentando síndrome da resposta inflamatória sistêmica após a vacinação, manifestaram quadros de exacerbações que evoluíram para morte.

Palavras Chave: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, Vacina Contra Influenza, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

## Abstract

Bueno C G SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE INFLUENZA VACCINE Dissertação (Mestrado Acadêmico) –Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.

**INTRODUCTION:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become a major cause of morbidity and mortality worldwide. Acute exacerbation, considered to worsen the previous stable state of the disease, is seen about 1-4 times a year; and is often attributed to infections, 25 to 30% of infections are caused by viruses. Influenza is the most frequently detected viral pathogen. The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) recommends influenza vaccination because of its ability to reduce hospitalization and mortality rates. Despite the widespread use of the vaccine, the high percentages of vaccine coverage, little is known about the effect of vaccination on the inflammatory response syndrome in these individuals.**OBJECTIVE:** To analyze the effects of the influenza vaccine on the systemic inflammatory response syndrome and the symptoms of patients diagnosed with COPD. **METHODOLOGY:** Data collection was carried out from May 2018 to June 2019. 38 individuals diagnosed with COPD treated at the Hospital das Clínicas of the Botucatu Medical School, aged  $\geq 40$  years, were selected consecutively. Blood samples were taken on the day and 72 hours after vaccine application. The data collection instrument was applied on the same day as the vaccine was applied, weekly up to 30 days and monthly up to one year. Dyspnea was assessed using the COPD Assessment Test (CAT) and the modified dyspnea scale of the Medical Research Council (mMRC). The collected data were analyzed using descriptive statistics Sigma Stat 3.5. **RESULTS:** The average age was 73.4 years, 63.1% used O<sub>2</sub>; 18.5% were smokers. In the first week, they reported local pain (58%), myalgia (42%), fever (34%), edema (13%) itching (11%), rash (5%) and headache (3%). There was a change in the results of the CBC and PCR, however there was no change in the interleukin-6. 71% of them sought medical care, of whom 7 died. **CONCLUSION:** Despite the proven efficacy of the vaccine in other studies, the participants of this study, despite having a systemic inflammatory response syndrome after vaccination, manifested exacerbations that evolve to death.

**Keywords:** Systemic Inflammatory Response Syndrome, Influenza Vaccine, Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização geral dos pacientes que receberam vacina da influenza no CRIE/HC-FMB com diagnóstico de DPOC, 2019

Tabela 2: Distribuição dos Sinais e sintomas presentes nos pacientes que receberam vacina da influenza no CRIE/ HC-FMB com diagnóstico de DPOC, 2019.

Tabela 3: Sinais e sintomas apresentados no atendimento médico por exacerbações de DPOC após vacina contra influenza,2019

Tabela 4: Procura por serviço médico após receberam vacina contra influenza no CRIE/HC-FMB com diagnóstico de DPOC, 2019.

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVO.....	16
3 MÉTODOS .....	17
3.1 Pacientes e Métodos.....	17
3.2 Delineamento .....	18
3.3 Dosagens Laboratoriais .....	19
3.4 Análise Estatística .....	19
4 RESULTADOS .....	21
5 DISCUSSÃO .....	25
6 CONCLUSÃO .....	30
7 REFERÊNCIAS .....	31
ANEXO 1 .....	37
APÊNDICE 1 .....	39
ANEXO 2 .....	43
ANEXO 3 .....	44
ANEXO 4 .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

Dentre as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as doenças respiratórias apresentam incidência alta, sendo a mais comum a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. <sup>(1,2)</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DPOC é uma das doenças crônicas mais prevalentes, sendo a quarta causa mais comum de morte, afetando cerca de 210 milhões de pessoas. <sup>(3)</sup> A mortalidade associada a ela deve aumentar e estima-se que seja a terceira causa de morte no ano de 2030 <sup>(4,5)</sup>.

A DPOC é caracterizada por ser uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios, como dispneia, tosse e expectoração, que são persistentes, além da limitação do fluxo de ar que é devido às vias aéreas e/ou anormalidades alveolares geralmente causadas por exposição significativa a partículas ou gases nocivos. <sup>(3,6,7)</sup>

O tratamento farmacológico da DPOC pode reduzir os sintomas, tais como dispneia, tosse, expectoração, angina, hipoxemia arterial entre outros, e melhorar a qualidade de vida, reduzir as exacerbações, e, possivelmente, aumentar a sobrevida. <sup>(8,9)</sup>

A exacerbação aguda, que é considerada a piora sustentada do estado estável anterior da doença é visto cerca de 1-4 vezes por ano é frequentemente atribuída a infecções, sendo que de 25 a 30% delas são causadas por vírus e por bactérias. <sup>(10)</sup> Entre os vários agentes patogênicos

virais, a influenza é a mais frequentemente detectada. <sup>(11)</sup> Diversos estudos relataram a presença do vírus da influenza em até 28% dos pacientes com exacerbação da DPOC; resulta em complicações graves, tais como insuficiência respiratória (IR) e até mesmo a morte. <sup>(12,13,14)</sup>

A Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) recomenda vacinação contra a influenza devido à sua capacidade de reduzir as taxas de hospitalização e mortalidade. Apesar das recomendações, as taxas de vacinação em pacientes com DPOC não alcançam a cobertura desejada. <sup>(3,16)</sup>

As taxas de vacinação *segundo American National Immunization Program Advisory* para pacientes com DPOC são em torno de 90%. No entanto, dados mostram que as taxas de vacinação contra a gripe na América do Norte entre 1999 e 2005 foram de 70%. <sup>(15)</sup> Em outro estudo, realizado na Itália as taxas foram mais baixas entre os pacientes com DPOC (17,8%), mesmo alcançando uma cobertura de 74,8% entre os idosos. <sup>(16)</sup>

A influenza é uma doença infecciosa aguda de origem viral que acomete o trato respiratório. A cada inverno, a doença atinge mais de 100 milhões de pessoas na Europa, Japão e Estados Unidos, causando, anualmente, milhares de mortes, em torno de 20 a 40 mil. <sup>(17)</sup> Estima-se que, a cada ano, cerca de 10% da população mundial apresenta um episódio de influenza. <sup>(18)</sup> E as vacinas continuam a se constituir nos procedimentos de melhor relação custo/efetividade no setor saúde. <sup>(19)</sup>

Desde 1999, o Ministério da Saúde (MS) instituiu as campanhas de vacinação contra influenza para a população acima de 60 anos, crianças de seis

meses a menores de cinco anos de idade, gestantes, puérperas, trabalhadores da saúde, povos indígenas, indivíduos com alguma condição clínica especial e portadores de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo indivíduos com DPOC. <sup>(20)</sup>

O objetivo das campanhas de vacinação, é a redução da mortalidade e morbidade em relação à influenza e, conseqüentemente, apresentar uma melhoria na qualidade de vida da população. <sup>(20)</sup> Muitos estudos têm demonstrado que a vacinação contra a influenza previne internações e mortes por pneumonias e outras doenças. <sup>(6,7,15,21,22)</sup> Todavia, outros estudos demonstraram resultados controverso, questionando a eficácia da vacina em indivíduos portadores de DPOC. <sup>(23,24)</sup>

Após vacinação contra influenza, portadores de DPOC podem apresentar ter algum efeito colateral. Normalmente são reações como insuficiência respiratória aguda (IRA), reações locais como dor, prurido e edema, e também reações sistêmicas como cefaleia, mialgias, febre e erupções da pele. <sup>(3, 23, 25)</sup> Entretanto, são poucos estudos que avaliaram o efeito da vacinação em relação à síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

A síndrome da resposta inflamatória se dá através da proteína C - reativa (PCR) produzida pelo fígado em resposta a inflamação e que tende a se elevar a partir de influências externa, como a vacinação. <sup>(26,27)</sup>

Embora todas as células do sistema imune possam sofrer modificações, a linhagem de linfócitos B e T são as mais comprometidas quando o indivíduo é vacinado. A vacina contra a influenza estimula o organismo a produzir anticorpos contra o agente infeccioso, desencadeando uma resposta

imune específica mediada por linfócitos, tendo como objetivo formar citocinas, mais precisamente interleucina-6 (IL-6). (27, 28, 29)

Estudo realizado em Minneapolis, nos Estados Unidos, com indivíduos com média de idade de 41 anos demonstrou que a vacina contra influenza provoca resposta no sistema inflamatório com aumentos de PCR e IL-6, mas sem resultados significativos.<sup>(30)</sup> Outro estudo realizado nas Filipinas, com mulheres idosas, relata que a resposta de PCR é moderada, confirmando que a vacinação contra influenza induz a síndrome da resposta inflamatória leve, mas também há aumento em relação as reações locais como dor, prurido e edema, e também reações sistêmicas como cefaleia, mialgias, febre e erupções da pele (3,31)

Apesar da ampla utilização da vacina contra influenza, das altas porcentagens de cobertura vacinal, pouco se sabe sobre o efeito da vacinação em relação a síndrome da resposta inflamatória sistêmica e a influência nos sintomas dos pacientes com DPOC. (24,32,33)

Portanto, a hipótese desse estudo é que a vacina contra influenza possa causar modificações nos sintomas e aumentar as evidências da síndrome da inflamação sistêmica em pacientes com diagnóstico de DPOC.

## **2 OBJETIVO**

- Analisar os efeitos da vacina contra influenza nos sintomas e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica em pacientes com diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica atendidos em serviço terciário de saúde.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Pacientes e Métodos

Foram avaliados 38 pacientes diagnosticados com DPOC leve a muito grave, de acordo com os critérios estabelecidos pela GOLD e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), de ambos os sexos, com idade  $\geq$  a 40 anos selecionados de forma consecutiva, que receberam a vacina influenza no Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais do Hospital das Clínicas(HC) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), que residiam no município de Botucatu e faziam acompanhamento no HC da FMB desde maio de 2018. <sup>(3- 34)</sup> Esses pacientes receberam exclusivamente a vacina contra influenza trivalente (fragmentada e inativada), do laboratório Instituto Butantã sem interferência de outras vacinas, no período de quatro semanas, para análise precisa dos dados.



Os pacientes foram abordados no momento da vacinação para avaliação, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e coleta sangue para as dosagens laboratoriais. Aqueles que concordaram e estavam estáveis clinicamente (caracterizada pela ausência de exacerbação nos últimos três meses, além disso, evidências de alterações clínicas foram investigadas no prontuário médico do paciente), responderam ao questionário e receberam a vacina contra influenza; após 72 horas paciente retornou para nova coleta de dados e de sangue.

Os critérios de exclusão foram à presença de outra doença respiratória associada, doença cardíaca congestiva grau III e IV e câncer independente de qualquer sítio.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da FMB e aprovado segundo parecer nº2.608.442. Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e somente foram incluídos no estudo após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, Resolução 466/2012 (Anexo 1).

### **3.2 Delineamento**

O delineamento do estudo foi transversal e análise clínica.

No período de quatro semanas após a vacina o paciente respondeu ao Instrumento de Avaliação (Apêndice 1), o questionário COPD Assessment Test (CAT) (anexo 2), que tem como característica ser um instrumento curto e simples para a quantificação do impacto dos sintomas da DPOC na prática clínica rotineira, e a avaliação da dispneia por meio do score do Medical

Research Center modificado (mMRC) (anexo 3). As coletas de sangue para as dosagens laboratoriais foram realizadas no dia e 72 horas após a aplicação da vacina. As amostras foram coletadas pela pesquisadora no Ambulatório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas de Botucatu.

### **3.3 Dosagens Laboratoriais**

A avaliação laboratorial incluiu hemograma completo e análise de mediadores inflamatórios no sangue periférico: proteína C reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6).

O sangue foi coletado em tubo vacutainer de 10 ml com heparina e centrifugado em centrífuga refrigerada (Eppendorf 5403®), a 3.000 rpm durante 15 minutos. O plasma do topo dos tubos foi retirado e centrifugado novamente para a obtenção de plasma límpido. As amostras de 220µl foram armazenadas em freezer à -80°C até a análise, na UNIPEX.

A dosagem de citocinas IL-6 foi realizada em duplicata através de ensaio imunoenzimático (ELISA).

A proteína C reativa foi quantificada em duplicata em Kits ultrasensíveis, com utilização de equipamento específico.

### **3.4 Análise Estatística**

O poder do estudo foi definido em 30 pacientes, com base em estudos realizados anteriormente. (4,12,13,14,15,22)

Foi utilizada estatística descritiva, para avaliar as características sociodemográficas de todos os participantes.

Os dados coletados estão apresentados em tabelas, sendo as variáveis contínuas com distribuição normal expressas em valores médios e desvio padrão e as variáveis contínuas com distribuição não normal aplicada em mediana e percentis (25-75). As variáveis categóricas estão expressas em porcentagem. O teste de  $\chi^2$  foi utilizado para comparar os valores de variáveis categóricas. Análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar as associações entre as variáveis antes e após aplicação da vacina. As variáveis de ajuste de modelo foram o sexo e idade.

## 4 RESULTADOS

Foram analisados 38 pacientes com idade média de 73,4 ( $\pm 12,2$ ) anos, sendo a maioria com idade  $\geq 60$  anos (79%), com predominância de raça referida branca (81,5%). Com relação a aposentadoria, 79% eram aposentados, sendo que 92,1% não tinham profissão definida, e 18,4% não tinham a ocupação.

Tabela 1 - Caracterização geral dos pacientes que receberam vacina da influenza no CRIE/HC-FMB com diagnóstico de DPOC, 2019.

<b>Variáveis</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	21	55,3
	Feminino	17	44,7
<b>Raça</b>	Branca	31	81,6
	Preta	6	15,8
	Parda	1	2,6
<b>Idade</b>	<59	8	21,0
	60-69	6	15,7
	70-79	11	29,0
	80-89	10	26,3
	>90	3	8,0
<b>Profissão</b>	Engenheiro Agrônomo	2	5,3
	Contador	1	2,6
	Não tem profissão	35	92,1
<b>Ocupação</b>	Administrativo	1	2,6
	Autônomo	7	18,4
	Doméstico	11	29,0
	Jardineiro	2	5,3
	Rural	8	21,1
	Cozinheiro	1	2,6
	Não tem ocupação	7	18,4
<b>Aposentado</b>	Sim	30	79,0
	Não	8	21,0

Dos pacientes que participaram do estudo, 63,1% deles faziam uso de O<sub>2</sub>. A mediana de uso em repouso foi de 0,5 L/min ( $\pm 0,77$ ) e em esforço de 1,0L/min ( $\pm 0,95$ ). Dos 36,9% que não faziam uso de O<sub>2</sub>, 50% ainda eram tabagistas, e 50% não tinha indicação de O<sub>2</sub>.

A história tabagica relatada foi que 10,5% eram não-tabagista, 71% ex-tabagistas, e 18,5% tabagistas.

A média do CAT foi de 20 ( $\pm 4,28$ ) pontos, considerado a faixa de escore de impacto clinico de DPOC moderado, enquanto mMRC o grau subjetivo de dispneia foi 3 ( $\pm 1,11$ ), considerado que anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.

A primeira análise laboratorial mostrou que todos os indivíduos tiveram os resultados do hemograma dentro dos padrões de normalidade, na segunda análise laboratorial, 8% apresentou diminuição do número de plaquetas. Não houve alteração do PCR em 52% dos pacientes, em 48% houve elevação nos níveis de PCR.

As análises de PCR e IL-6 foram realizadas com Test Wilcoxon; o PCR apresentou manifestação sistêmica, e a IL-6 não sofreu alteração. Onde PCR1 foi de 0,50 (0,50 - 0,60) e PCR2 1,00 (0,50 – 1,00) sendo P 0,001. Enquanto IL-61 antes 9,49 (4,61 – 220,61) e IL-62 7,52 (4,96 – 13,79) sendo P 0,215.

As manifestações clínicas relacionadas a vacina contra influenza, foram apresentadas apenas na primeira semana, como dor local (58%), edema (10%), e mialgia e febre (5%).

Ao analisarmos os sinais e sintomas clínicos presentes nos pacientes antes e após vacinação, observou-se que 89% apresentavam dispneia, 55% expectoração, 53% tosse, 50% hipoxemia arterial, 26% sibilância, 18% ortopneia e angina, 13% perda de peso, 8% cianose de extremidades, e apenas

3% apresentaram insuficiência respiratória. Ressalta-se que não houve alteração antes e após a vacina.

Tabela 2: Distribuição dos Sinais e sintomas presentes nos pacientes que receberam vacina da influenza no CRIE/ HC-FMB com diagnóstico de DPOC, 2019.

<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Pré</b>		<b>Pós</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Dispneia	34	89	34	89
Tosse	20	53	20	53
Expectoração	21	55	21	55
Sibilação	10	26	10	26
Angina	7	18	7	18
Insuficiência Respiratória	1	3	1	3
Insuficiência Cardíaca	0	0	0	0
Perda de peso	5	13	5	13
Hipoxemia Arterial	19	50	19	50
Ortopneia	7	18	7	18
Aumento anteroposterior tórax	0	0	0	0
Cianose de extremidades	3	8	3	8
Baqueteamento digital	0	0	0	0

Com relação a procura por atendimento médico por exacerbação de DPOC após a vacinação, 71% procuraram serviço médico por exacerbação, referindo dispneia em 100%, 70% tosse, 37% expectoração, 22% angina, e 11% apresentaram taquicardia e pneumonia, conforme apresentado na tabela 3.

Tabela 3 – Sinais e sintomas apresentados no atendimento médico por exacerbações de DPOC após vacina contra influenza, 2019

<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sinais e Sintomas</b>		
Dispneia	27	100
Tosse	19	70
Expectoração	10	37
Angina	6	22
Pneumonia	3	11
Taquicardia	3	11

Após aplicação da vacina contra influenza 27 pacientes procuraram serviço médico. As primeiras manifestações clínicas foram apresentadas nos primeiros 15 dias em 18,5% dos pacientes. Com 60 dias após aplicação a procura por serviço médico foi de 55,5%. Assim como é apresentado na tabela 4.

Tabela 4 – Procura por serviço médico após receberam vacina contra influenza no CRIE/HC-FMB com diagnóstico de DPOC, 2019.

<b>Variável</b>	<b>D</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Dias</b>	≤15	5	18,5
	30	12	44,4
	60	15	55,5
	120	8	29,6
	180	6	22,2
	240	5	18,5
	300	4	14,8
	360	2	7,4

Dos 27 pacientes procuraram o serviço médico, 48% precisaram de internação pelo agravamento da exacerbação, com média de internação de 5 ( $\pm 4,87$ ) dias. Dos pacientes internados diagnosticados de exacerbação, 53% morreram.

A primeira morte ocorreu em 15 dias após aplicação da vacina contra influenza diagnosticada por exacerbação da DPOC; com 60 dias após aplicação da vacina houve 3 mortes por exacerbação, com 120 dias, 240 dias e 300 dias houve respectivamente 1 morte por período por exacerbação.

## 5 DISCUSSÃO

Uma vez que a morbidade e a mortalidade da influenza são altas em pacientes com DPOC, a vacinação contra a influenza anualmente está recomendada para estes pacientes. <sup>(3, 37)</sup>

As recomendações para vacinação contra influenza em indivíduos com DPOC estão baseadas principalmente em estudos observacionais. <sup>(16, 38)</sup> Enquanto nosso estudo apresenta análise clínica para que esta recomendação seja comprovada clinicamente.

Um estudo com 150.000 pacientes idosos que receberam a vacina demonstrou uma redução de 32% nas hospitalizações, em relação a todas as intercorrências respiratórias e uma diminuição de 50% na mortalidade, comparado com os pacientes não vacinados. <sup>(3, 16, 38)</sup> Contudo, em nosso estudo observamos que mesmo os indivíduos vacinados com a vacina contra influenza apresentaram uma taxa de 71% de procura por serviço médico, sendo que desses 13% permaneceram internados e evoluíram a morte.

Nosso estudo sugere que não houve benefício com a utilização de vacina contra influenza, que mesmo apresentando síndrome da resposta inflamatória nos indivíduos com DPOC, a procura por serviço médico foram logo nos primeiros 15 dias após aplicação da vacina, tendo um aumento de procura por serviço médico aos 60 dias após aplicação da vacina contra influenza. Um estudo publicado em 2009, mostrou que a vacina resultou na redução de 37% no número total de exacerbações em pacientes com DPOC em comparação àqueles que receberam placebo. <sup>(39)</sup>, entretanto, nosso estudo não apresentou

taxa de redução de exacerbação, revelando a ocorrência de 1 morte nos primeiros 15 dias após vacinação.

Pacientes com DPOC acima de 65 anos demonstra que a vacinação contra influenza reduz o risco de morte em 41% dos casos durante o inverno, período de maior complicação pulmonar. <sup>(40)</sup> Os resultados de nosso estudo, mostrou que a maior taxa de exacerbação após aplicação da vacina contra influenza, 71%, ocorreu durante o período do inverno brasileiro, no período de Junho a Setembro.

Em nosso estudo 71% dos pacientes que procuraram serviço médico evoluíram para a morte (13%), entorno de 26% do total dos pacientes estudados, considerado uma taxa elevada já que os pacientes foram vacinados e obtiveram a síndrome da resposta inflamatória sistêmica após vacinação contra influenza; ressalta-se que 79% dos indivíduos eram maiores de 60 anos.

O impacto da vacinação está claramente relacionado com a incidência de gripe entre os portadores de DPOC. Isso porque a gripe é a responsável por mais de 35% de todas as exacerbações da DPOC, mostrando que a vacinação confere significativa proteção aos pacientes com DPOC. <sup>(41)</sup> Em nossa análise, as manifestações clínicas mais presentes após aplicação da vacina foram dispneia (100%), tosse (70%), expectoração (37%), considerado clinicamente como gripe; contudo 22% apresentaram sintomas diagnosticados como angina, e 11% taquicardia e pneumonia após aplicação da vacina, resultando em exacerbações graves aos pacientes DPOC.

Uma revisão que incluiu 2469 pacientes com DPOC que foram vacinados, demonstrou uma redução significativa nas exacerbações agudas,

com uma eficácia vacinal de mais de 60%.<sup>(42)</sup> É importante ressaltar que no nosso estudo a eficácia da vacina é apresentada através da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, e que a análise do PCR foi significativa ( $p < 0,05$ ), mesmo salientando sua eficácia as exacerbações estiveram presentes 71% dos pacientes.

A vacinação contra influenza não é somente eficaz na redução das exacerbações agudas, mas é uma intervenção altamente custo-efetiva. Estima-se que a vacinação contra influenza está associada a uma redução nos custos com os cuidados com a saúde, ou seja, reduz os gastos com a saúde, diminuindo as internações, alto custo de medicações.<sup>(3, 41, 42)</sup> Entretanto, o nosso estudo mostrou elevadas taxa de exacerbação, proporcionando um custo-benefício indesejável, aumentando os gastos com a saúde, principalmente com as internações, já 48% dos pacientes precisaram de internação por conta de exacerbação, com média de internação de 5 ( $\pm 4,87$ ) dias, referindo gastos elevados para o sistema de saúde.

Para avaliar o a efetividade da vacinação contra influenza em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); alguns estudos avaliaram o número de exacerbações, além da mortalidade; contudo, não houve diferença significativa no número de exacerbações entre os vacinados e os não vacinados.<sup>(12,13,14,42)</sup> O que realça ainda mais o nosso estudo, que mesmo com a presença da síndrome da resposta inflamatória sistêmica as taxas de exacerbações continuam elevadas (71%), e as manifestações clínicas como dispneia, tosse, expectoração, sibilância, angina permanecem iguais; mesmo nos indivíduos vacinados.

Estudo mostrou que ao utilizar a vacina contra influenza em pacientes com DPOC não houve reações adversas inesperadas, não induziu a exacerbação, não piorou a função pulmonar, sintomas de dispneia ou restrição a exercícios, independentemente de qualquer grau de obstrução do fluxo aéreo. <sup>(43)</sup> resultados semelhantes ao de nosso estudo, onde as reações presentes após a vacinação foram reações leves, consideradas reações adversas como dor (58%), mialgia (42%), febre (34%), edema (13%), prurido (11%), erupção cutânea (5%) e cefaleia (3%), o que são consideradas reações adversas esperada após a vacinação, e só foram manifestadas apenas na primeira semana após aplicação.

Entretanto, há uma escassez de estudos sobre o efeito da vacinação no sentido da magnitude e tempo de um indivíduo em síndrome da resposta inflamatória. Essa síndrome da resposta inflamatória é produzida pelo fígado em resposta a inflamação, a proteína C reativa (PCR), tendo uma elevação a partir da vacinação. <sup>(44)</sup> Contudo nosso estudo apresenta uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica através de PCR, mas infelizmente a dosagem de interleucina-6 não foi significativa, ou seja, diversas alterações do sistema imune podem estar relacionadas à menor eficácia da vacina em portadores de DPOC.

Estudos com as vacinas de Sarampo, Difteria e Tétano apresentam síndrome da resposta inflamatória sistêmica não só através da dosagem de PCR, interleucina-6, mas também alterações no hemograma, como leucopenia, neutropenia e linfopenia. <sup>(44, 45)</sup> Enquanto em relação a vacina contra influenza as alterações apresentadas no hemograma, foi trombocitopenia ou plaquetopenia; na dosagem de PCR, mas não houve alteração na interleucina-6

Alguns autores ressaltam a combinação do uso da vacinação contra influenza e a vacina pneumocócica 23 valente em idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica demonstra reduções significativas de 52% a 72% no risco de hospitalização por pneumonia e de morte de 70% a 82%.<sup>(46)</sup> Contudo, nosso estudo foi realizado apenas com a vacina contra influenza, para uma melhor análise da síndrome da resposta inflamatória sistêmica, considerando inviável o esquema vacinal com influenza e pneumocócica 23 para análise.

## **6 CONCLUSÃO**

Apesar da comprovada eficácia da vacina em outros estudos, os participantes deste estudo mesmo apresentado síndrome da resposta inflamatória sistêmica após a vacinação, manifestaram quadros de exacerbações que evoluirão a morte.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 4;377(9781):1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60135-9. Epub 2011 May 9.
2. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med*. 2015;3:159-70.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2018. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (Update 2018) [Internet]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica; n. 25).
5. 7 REFERENCIA Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de DPOC. *J Bras Pneumol*. 2004;30:S1-S42.
6. Barnett M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in primary care. Chinchester: John Wiley & Sons Ltd; 2006.
7. Fernandes FLA, Castellano MOVC, Ronaldini JAB. Doença Pulmonar obstrutiva crônica e tabagismo. São Paulo: Atheneu; 2015. (Série Atualização e Reciclagem em Pneumologia; v. 8).
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (Update 2015) [Internet]. Atlanta: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2015 [cited 2015 Jul 27]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.

9. Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de DPOC. *J Bras Pneumol.* 2004;30:S1-S42.
10. Britton, M. (2003) The burden of COPD in the U.K.: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 97(Suppl. C): S71–S79
11. Philit F, Etienne J, Calvet A, Mornex JF, Trillet V, Aymard M, et al. [Infectious agents associated with exacerbations of chronic obstructive bronchopneumopathies and asthma attacks]. *Rev Mal Respir* 1992;9:191e6.
12. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1917e30.
13. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest.* 2004;125:2011-20.
14. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1994;331:778-84.
15. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention: National Immunization Program Advisory Committee on Immunization Practices, 29-30 June 2006; Atlanta, GA. Record of the Proceedings. Available from: [http://www.michigan.gov/documents/mdch/AcipMinJun06\\_FB100](http://www.michigan.gov/documents/mdch/AcipMinJun06_FB100).
16. Chiatti C, Barbadoro P, Marigliano A, Ricciardi A, Di Stanislao F, Prospero E. Determinants of influenza vaccination among the adult and older Italian population with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of the multipurpose ISTAT survey on health and health care use. *Hum Vaccin* 2011;7:1021-5

17. Oxford JS, Lambkin R. Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy. *Drug Discovery Today* 3: 448-456, 1998
18. Ghendon Y. Influenza its impact and control. *World Health Statistic* 1992; Q 45: 306-311. Quoted in: Lüscher-Mattli, M. Influenza chemotherapy: A review of the present state of art and of new drugs in development. *Archives of Virology* 145: 2233-2248, 2000
19. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
20. 10 Informe Técnico 19º Campanha Nacional de Vacinação Contra Influenza. Brasília 2017
21. Donalísio MR, Francisco PMSB, Latorre MRDO. Tendência da mortalidade por doenças respiratórias em idosos antes e depois das campanhas de vacinação contra influenza no Estado de São Paulo - 1980 a 2004. *Rev Bras Epidemiol* 2006; 9:32-41
22. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(RR08):1-52.
23. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest.* 2004 Jun;125(6):2011-20
24. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis.* 1994;169:68-76.
25. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Gulprasutdilog P, Aksornint M, Srilum W, Ruengjam C, et al. Adverse effects associated with influenza vaccination in

patients with COPD: a randomized controlled study. *Respirology*. 2004 Nov;9(4):550-6

26. Posthouwer, D., Voorbij, H.A., Grobbee, D.E., Numans, M.E., van der Bom, J.G. Influenza and pneumococcal vaccination as a model to assess C-reactive protein response to mild inflammation. *Vaccine*. 2004;23:362–365.
27. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006; 61:17:22.
28. PEAKMAN, Mark; VERGANI, Diogo. *Imunologia Básica e Clínica*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1999
29. Tanni SE, Pelegrino NRG, Angeleli AYO, et al. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *Journal of Inflammation*. 2010; 7:29.
30. Michael Y, Hanson N Q, Straka R J, Hoke T R, Ordovas J M, Peacock J M, Arends V L, Arnett D K. Effect of influenza vaccine on markers of inflammation and lipid profile. Minneapolis, MN 55455-0392, 2005.
31. McDade T W, Borja J B, Kuzawa C W, Perez T L, Adair L S. C-reactive protein response to influenza vaccination as a model of mild inflammatory stimulation in the Philippines *Vaccine*. Author manuscript; available in PMC 2016 April 21.
32. Fabbri L, Luppi F, Beghe B, Rabe KF: Complex chronic comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal* 2008, 31:204-12.
33. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1747-55.
34. Sociedade Brasileira de Pneumologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002;28(supl 3):1-82.

35. AMERJCAN THORACJC SOCIETY. 1987, ATS standartization of Spirometry, 1987 UPDAT. Am. Rev. Respú: Dis., 136: 1285-1298.
36. BORG, GUNNAR A.V. Psychophysical bases of perceived exertion. Med. Sci. Sports Exercise, Vol. 14, No. 5, pp. 377-381, 1982.
37. Song JY, Cheong HJ, Woo HJ, Wie SH, Lee JS, Chung MH, et al. Immunogenicity and safety of trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, double-blind, multi-center, phase 3 clinical trial in a vaccine-limited country. J Korean Med Sci 2011;26:191-5.
38. Thompson DL, Jungk J, Hancock E, Smelser C, Landen M, Nichols M, et al. Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. Am J Public Health 2011;101:1776-84
39. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. Thorax 2009;64:567- 72.
40. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11):CD001390
41. Nichol KL, Margolis KL, Wouremna J, von Sternberg T. Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. Gerontology 1996;42:274-9.
42. Walters JAE, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD001390. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub3
43. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Gulprasutdilog P, Aksornint M, Srilum W, Ruengjam C, et al. Adverse effects associated with influenza vaccination in

patients with COPD: a randomized controlled study. *Respirology* 2004;9:550-6.

44. Cara L. Carty, Heagerty P, Nakayama K, Clair E McClung, Lewis J, Lum D, Boespflug E, Carrie McCloud-Gehring, Soleimani B R, Ranchalis J, Bacus T J, Furlong C E, Jarvik G P. Inflammatory Response After Influenza Vaccination in Men With and Without Carotid Artery Disease *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2738-2744
45. Martins C L, Níveis de anticorpos contra o sarampo entre as mulheres em idade fértil, na população da Guiné Bissau expostas a sarampo natural e a imunização contr sarampo, 2019
46. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y, Iwanaga T, Aizawa H, Nagatake T, Oishi K. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008;26:4284-9.

## **ANEXO 1**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

#### **RESOLUÇÃO 466/2012**

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Síndrome da resposta inflamatória sistêmica em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica após vacina influenza”, que será desenvolvido por mim Carina Grespi Bueno, mestranda da Pós-Graduação em Enfermagem, com orientação do profissional da Professora Adjunta Ilda de Godoy da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando os efeitos da vacina influenza nos sintomas de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica” Para que eu possa ter um resultado nesse momento preciso coletar 10ml do seu sangue antes da aplicação da vacina e 72 horas após aplicação da mesma. Os exames realizados serão os seguintes: PCR e interleucina 6. O risco com a coleta de sangue será a picadinha da agulha e uma manchinha roxa que desaparecerá bem rapidamente.

Informo que o material biológico colhido do Senhor(a), não será usado em sua totalidade e parte dele será armazenada na Faculdade de Medicina. Para reutilização desse material será escrito um novo projeto de pesquisa, com um novo termo de consentimento para que o Senhor (a) assine nova autorização para utilização desse material.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas (dados sociodemográficos, dados clínicos, resultados de exames realizados anteriormente) referentes a consultas e hospitalizações feitas anteriormente pelo (a) Senhor (a).

Além disso o(a) Senhor (a) responderá um questionário que levará uns 20 minutos de duração, e que será aplicado em outros tempo até completar um ano.

Seu benefício em participar será contribuir para esclarecimentos da influência da vacina influenza nas manifestações clínicas de pacientes portadores de DPOC. Os benefícios serão para os pacientes atuais e futuros pacientes, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados da pesquisa.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, /\_/\_/ \_\_\_\_\_

Pesquisador	Participante da Pesquisa
Nome: Carina Grespi Bueno	
Endereço: Rua Luiz Carlos Amorim Rodrigues, 100, ap 23, Chácara dos Pinheiros, Botucatu - SP	
Telefone: (17) 996332899	
Email: carinagbueno@hotmail.com	
Nome: Ilda de Godoy	
Endereço: Alameda das Sibipirunas, 231, Parque das Cascatas, Botucatu - SP	
Telefone: 38801298	
E-mail: <a href="mailto:degodoy@fmb.unesp.br">degodoy@fmb.unesp.br</a>	

## APÊNDICE 1

### INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DOS INDIVÍDUOS QUE RECEBERAM A VACINA CONTRA INFLUENZA

#### 1) Características sócio demográficas

Prontuário: \_\_\_\_\_

Iniciais do Paciente: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Cor: ( )branca ( )preta ( )parda ( )outra: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Ocupação: \_\_\_\_\_

Aposentado: ( )Sim ( )Não

#### 2) Endereço

Rua/Av.: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

#### 3) Faz uso de O<sub>2</sub>: ( ) Não

( ) Sim. Desde quando? \_\_\_\_\_

Quantos litros: \_\_\_\_\_

Quantas horas/dia: \_\_\_\_\_

#### 4) Não-tabagista: ( )Sim ( )Não

Ex-tabagista: ( )Sim ( )Não

Tabagista: ( )Sim ( )Não

Quando iniciou: \_\_\_\_\_

Quando parou: \_\_\_\_\_

Quantos cigarros fuma por dia: \_\_\_\_\_

**5) Data diagnóstico confirmado de DPOC:**

- Resultado de Espirometria:

	Inicial	Após 20 minutos
CVF/litros		
VEF1/litros		
VEF1/CVF		

- Resultado CAT:

Número de pontos: \_\_\_\_\_

- Resultado mMRC:

Grau: \_\_\_\_\_

**6) Análise laboratorial**

**1ª Amostra**

Data e Hora:

Resultado:

PCR	IL-6

**2ª Amostra**

Data e Hora:

Resultado:

PCR	IL-6

## 7) Análise Clínica DPOC

Sinais e Sintomas DPOC:

<b>SINAIS / SINTOMAS</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
Dispneia aos esforços		
Tosse Crônica		
Expectoração		
Sibilância		
Angina		
Insuficiência Respiratória		
Insuficiência Cardíaca Direita		
Perda de Peso		
Hipoxemia Arterial		
Ortopneia		
Aumento Anteroposterior Tórax		
Cianose de Extremidades		
Baqueteamento Digital		

## 8) Análise Clínica após vacina

Sinais e Sintomas após aplicação da vacina:

	<b>1ª semana</b>	<b>2ª semana</b>	<b>3ª semana</b>	<b>4ª semana</b>
Dor local				
Prurido				
Edema				
Cefaleia				
Mialgia				
Febre				

Erupções da pele				
------------------	--	--	--	--

**Conduta:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Número de hospitalizações após aplicação da vacina:** \_\_\_\_\_

**Motivo da Hospitalização (diagnóstico):** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO 2

### Teste de Avaliação da DPOC (CAT)

Por exemplo: Estou muito feliz (0) **X** (1) (2) (3) (4) (5) Estou muito triste

		PONTUAÇÃO					
Nunca tenho tosse	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Estou sempre a tossir					
Não tenho nenhuma expectoração (catarro) no peito	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	O meu peito está cheio de expectoração (catarro)					
Não sinto nenhum aperto no peito	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Sinto um grande aperto no peito					
Não sinto falta de ar ao subir uma ladeira ou um lance de escadas	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Quando subo uma ladeira ou um lance de escadas sinto bastante falta de ar					
Não sinto nenhuma limitação nas minhas actividades em casa	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Sinto-me muito limitado nas minhas actividades em casa					
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar					
Durmo profundamente	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar					
Tenho muita energia	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Não tenho nenhuma energia					
			<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b>				

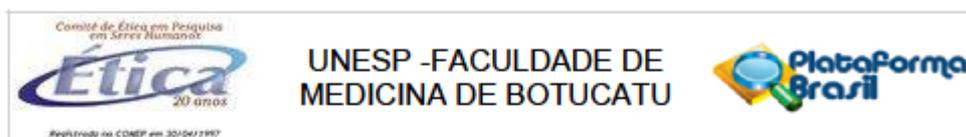
O teste de avaliação da DPOC e o logótipo CAT é uma marca registada do grupo de empresas GlaxoSmithKline.  
 © 2009 grupo de empresas GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.  
 Last Updated: February 26, 2012

### **ANEXO 3**

#### **Índice Da Dispneia Modificado Do mMRC**

<b><i>Grau 1</i></b>	<b>Só sofre de falta de ar durante exercícios intensos.</b>
<b><i>Grau 2</i></b>	<b>Sofre de falta de ar quando andando apressadamente ou subindo uma rampa leve.</b>
<b><i>Grau 3</i></b>	<b>Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade por causa de falta de ar ou tem que parar para respirar mesmo quando andando devagar.</b>
<b><i>Grau 4</i></b>	<b>Para respirar depois de andar menos de 100 metros ou após alguns minutos.</b>
<b><i>Grau 5</i></b>	<b>Sente tanta falta de ar que não sai mais de casa, ou sente falta de ar quando está se vestindo.</b>

## ANEXO 4



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DA VACINA INFLUENZA NOS SINTOMAS DE PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

**Pesquisador:** Carina Grespi Bueno

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 85740718.3.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Enfermagem

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.608.442

#### Apresentação do Projeto:

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) pode ser complicada por quadros de influenza, e por essa razão a vacinação anual é recomendada. Poucos estudos porém acompanharam os pacientes com DPOC vacinados em relação à evolução dos sintomas e ao efeito da vacina sobre a inflamação sistêmica. A pesquisadora propõe estudo prospectivo de avaliação de indivíduos com DPOC e idade superior a 40 anos, vacinados contra influenza no Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Estima-se inclusão de 90 participantes. Estes responderão questionário e terão sangue coletado para dosagem da Proteína C-Reativa (PCR) e de Interleucina-6 (IL-6), dois marcadores de inflamação sistêmica, no dia da vacinação e após 72 horas.

Planeja-se então o seguimento dos pacientes com entrevistas semanais por 30 dias e mensais por 1 ano.

#### Objetivo da Pesquisa:

Analisar os efeitos da vacina influenza nos sintomas e na inflamação sistêmica em pacientes com diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica atendidos em serviço terciário de saúde.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são pequenos, pois o procedimento é pouco invasivo e as informações coletadas não trazem constrangimento. Os benefícios são indiretos, pelo melhor conhecimento da evolução da

Endereço: Chácara Butignoli, s/n  
Bairro: Rubião Junior  
UF: SP Município: BOTUCATU CEP: 18.618-970  
Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br