

Efetividade da estratégia brasileira de vacinação contra influenza: uma revisão sistemática

doi: 10.5123/S1679-49742014000300020

Effectiveness of the Brazilian influenza vaccination policy: a systematic review

Expedito José de Albuquerque Luna

Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil

Vera Lúcia Gattás

Diretoria de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância, Instituto Butantan, São Paulo-SP, Brasil

Sergio Roberto de Souza Leão da Costa Campos

Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil

Resumo

Objetivo: avaliar efetividade e segurança da estratégia brasileira de vacinação contra influenza. **Métodos:** revisão sistemática da literatura. Foram usadas as palavras-chave influenza, Brasil, vacina, cobertura vacinal, efetividade e evento adverso na busca às seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, *US National Library of Medicine*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências Sociais, Biblioteca Virtual em Saúde, *Scientific Electronic Library Online* e *Google Scholar*, no período 1999 a 2013. **Resultados:** 784 publicações foram identificadas nas bases de dados, das quais 73 atenderam aos critérios de inclusão. As coberturas vacinais foram elevadas, porém menores que aquelas registradas no sistema de informações. Os estudos ecológicos de mortalidade e hospitalizações apresentaram resultados conflitantes: redução dos indicadores (16 artigos) e aumento (4 artigos) após introdução da vacinação. **Conclusão:** os estudos sugerem que a vacina é segura e efetiva, todavia a redução na mortalidade e hospitalizações por causas relacionadas à influenza foi modesta.

Palavras-chave: Influenza; Vacinas contra Influenza; Efetividade; Cobertura Vacinal; Revisão.

Abstract

Objective: to evaluate the Brazilian influenza vaccination strategy's safety and effectiveness. **Methods:** systematic review of scientific literature. The keywords "influenza", "Brazil", "vaccine", "vaccine coverage", "effectiveness", and "adverse events" were used to search the following databases for the period 1999-2013: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, *US National Library of Medicine*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências Sociais*, *Biblioteca Virtual em Saúde*, *Scientific Electronic Library Online*, and *Google Scholar*. **Results:** 784 publications were retrieved. 73 were included in the study after applying the exclusion criteria. Vaccine coverage is high, although lower than registered on the information system. Ecological studies on influenza-related mortality and hospitalizations provide conflicting estimates, some pointing to a reduction (16 articles) and others to an increase (4 articles) in the rates after vaccine introduction. **Conclusion:** studies suggest that the vaccine is safe and effective, although the reduction in influenza-related mortality and hospitalizations was modest.

Key words: Influenza; Influenza Vaccines; Effectiveness; Immunization Coverage; Review.

Endereço para correspondência:

Expedito José de Albuquerque Luna – Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470, São Paulo-SP, Brasil. CEP: 05403-000
E-mail: eluna@usp.br

Introdução

Em 1999, o Brasil iniciou a execução de uma política pública de vacinação contra influenza. Desde então, os grupos alvos da intervenção expandiram-se, com ampliação máxima no ano de 2010, por ocasião da campanha de vacinação contra a influenza pandêmica A(H1N1)pdm09, quando mais de 89 milhões de pessoas foram vacinadas, correspondendo a uma cobertura vacinal de 47% da população brasileira.¹

As campanhas anuais de vacinação vêm sendo consideradas como altamente bem-sucedidas, tendo em vista a adesão das populações alvo à iniciativa. As coberturas vacinais em indivíduos de 60 anos ou mais, primeiro grupo contemplado pela vacinação, variaram entre 65 e 85%. As coberturas vacinais entre indivíduos de 60 anos ou mais ficaram acima de 70% em todos os anos da série, exceto no ano 2000. Em mais da metade dos anos, a cobertura atingiu proporções acima de 80% (anos de 1999, 2003 a 2006, 2009, 2011 e 2012) (dados disponíveis em: <http://pni.datasus.gov.br/Consultas/Campanhas>).

A partir do ano de 2010, o Ministério da Saúde passou a apurar também a cobertura vacinal dos outros grupos alvos das campanhas de vacinação contra influenza: as crianças entre 6 meses e 2 anos de idade, os profissionais de saúde, as grávidas, os indígenas, e os portadores de doenças crônicas. Em todos os grupos a cobertura vacinal situou-se acima de 70% no período de 2010 a 2012.

Apesar do aparente sucesso das estratégias de vacinação adotadas, ainda pouco se conhece sobre os efeitos da vacinação contra influenza na população brasileira. Para a avaliação da efetividade das estratégias de vacinação contra influenza, é importante recuperar os objetivos da iniciativa. O Ministério da Saúde, no seu Informe Técnico da Campanha de Vacinação contra Influenza 2013, informa que o objetivo da campanha é “reduzir a mortalidade, as complicações e as internações decorrentes das infecções pelo vírus da influenza, na população alvo”.²

As infecções respiratórias agudas (IRA) são talvez as doenças mais frequentes na população. Entretanto, apenas uma pequena proporção dos acometidos por IRA demanda os serviços de saúde. Além dos vírus influenza, uma série de outros agentes etiológicos, virais e bacterianos, podem estar associados aos quadros de IRA. Além disso, o diagnóstico etiológico

das IRA, com a confirmação laboratorial do agente, não é feito de forma rotineira pela rede de serviços de saúde no país.

Com a limitação da cobertura de diagnóstico etiológico das IRA, uma alternativa para a investigação do impacto da vacinação contra influenza tem sido a observação dos seus efeitos na frequência de casos e óbitos de doenças relacionadas à influenza, grupo que muitas vezes inclui não apenas a influenza, mas também as pneumonias (códigos J10 a J18 da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Revisão – CID-10) e bronquites (códigos J40 a J42 da CID-10).

O efeito da vacinação na redução da ocorrência de influenza depende das coberturas vacinais, e da coincidência entre os subtipos virais contidos na vacina e aqueles circulantes na população na temporada.

O efeito da vacinação na redução da ocorrência de influenza depende das coberturas vacinais, e da coincidência entre os subtipos virais contidos na vacina e aqueles circulantes na população na temporada. As vacinas sazonais contra influenza, tanto as de vírus vivos atenuados, quanto às de vírus inativados, são vacinas trivalentes, que incluem sempre um subtipo do vírus influenza B, um subtipo do vírus A/H1N1 e um subtipo do vírus A/H3N2. A composição das vacinas sazonais é atualizada a cada ano, trabalho realizado pela Rede de Vigilância Global de Influenza, gerida pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Desde 1999, foi adotada a atual configuração com duas recomendações a cada ano, uma para a composição da vacina do Hemisfério Norte, e outra, para a vacina do Hemisfério Sul. A partir da temporada de 2012/2013 do Hemisfério Norte, foi licenciada em alguns países uma vacina tetravalente, incluindo mais um subtipo do vírus influenza B.^{3,4}

O propósito deste artigo é avaliar a efetividade e segurança da estratégia brasileira de vacinação contra influenza. Além da busca de publicações abordando a efetividade, foram incluídos também aqueles estudos sobre a ocorrência de eventos adversos após a vacinação contra influenza.

Métodos

A presente revisão, realizada em 2014, teve como base estudo anterior, publicado em 2010.⁵ Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica sobre a efetividade da vacinação contra influenza no Brasil. Foram usadas as seguintes palavras-chave: “influenza”, “Brasil”, “vacina”, “efetividade”, “cobertura vacinal” e “evento adverso”, em diferentes combinações.

Na primeira etapa, foram utilizadas as palavras-chave “influenza” e “Brasil”. Subsequentemente, foram sendo acrescentadas as palavras-chave “vacina”, “efetividade” e “evento adverso”. Em cada uma das etapas, foi gerada uma lista de referências que atendiam aos critérios de busca estabelecidos. Foram pesquisadas as bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências Sociais (Lilacs), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Scopus e Portal Periódicos da CAPES. Foi também feita uma busca no *Google Scholar*, utilizando as palavras-chave ["Brasil", "influenza" e "efetividade vacinal"] e ["Brasil", "efetividade vacinal" e "influenza"], exclusivamente nestas combinações. A revisão incluiu todas as publicações, sem restrição de data. As consultas às bases de dados foram feitas entre maio e junho de 2014.

As listas de publicações recuperadas na busca às distintas bases de dados, utilizando-se as distintas combinações entre as palavras-chave, foram inicialmente comparadas, visando à eliminação de duplicidades. Em seguida, as publicações foram selecionadas pela análise dos seus títulos, no sentido de confirmar que elas abordavam as questões de interesse. Aquelas que foram selecionadas nesta etapa passaram à fase seguinte de análise dos seus resumos, de forma a assegurar que elas abordavam a efetividade e a segurança das estratégias brasileiras de vacinação contra a influenza.

As estimativas sobre efetividade das estratégias brasileiras de vacinação contra influenza e fatores associados foram investigadas nos artigos, bem como os dados sobre segurança de vacinação. Assim, como critério de inclusão considerou-se qualquer publicação que abordasse aspectos relacionados à efetividade e à segurança das campanhas de vacinação realizadas no Brasil. Foram considerados elegíveis estudos epidemiológicos observacionais (inquéritos, estudos de

caso-controle, estudos de coorte e estudos ecológicos) e relatos de caso, estes relativos à segurança da vacinação. As variáveis consideradas na análise dos achados foram o desenho do estudo, a abrangência espacial e temporal, e os desfechos analisados; e nos estudos de segurança da vacinação, a frequência e o tipo de evento adverso investigado.

Os trabalhos foram inicialmente selecionados com base na data de publicação. Publicações com data anterior ao ano de 1999, ano de início da realização das campanhas de vacinação contra a influenza no Brasil, não foram incluídas nesse estudo. Além do critério anteriormente citado, foram também excluídos artigos cujos objetos de estudo eram métodos laboratoriais; ensaios clínicos de vacinas contra influenza realizados no Brasil; estudos de imunogenicidade de vacinas contra influenza que não incluíram desfechos relacionados à efetividade; publicações que abordavam a vacinação contra influenza de outros grupos populacionais não incluídos na estratégia oficial (por exemplo, vacinação de trabalhadores de empresas específicas); relatos de investigação de surtos; e artigos de revisão.

Estas etapas foram desenvolvidas em conjunto pelos três autores. Em algumas situações, foi necessária a leitura da publicação na íntegra, para confirmar a inclusão. Uma vez selecionadas as publicações, foi feita a revisão de suas listas de referências bibliográficas, no sentido de identificar alguma publicação que eventualmente tivesse escapado das demais estratégias de busca. A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foi feita por dois dos autores, de forma independente. Quando houve divergência quanto à inclusão ou não, a decisão foi tomada em consenso ou em maioria, por pelos menos dois dos autores.

As publicações selecionadas foram então classificadas em cinco grupos, conforme o recorte abordado em relação às estratégias brasileiras de vacinação: estudos de efetividade com abordagem individual (estudos de caso-controle e estudos de coorte, que, por serem poucos, foram agrupados em uma única categoria); estudos de efetividade com abordagem ecológica; inquéritos de cobertura vacinal (estudos transversais); estudos de segurança da vacina; e estudos de sazonalidade. Nessa classificação, procurou-se utilizar a questão de maior destaque em cada publicação, uma vez que algumas delas abordavam mais de um dos aspectos utilizados na classificação. Em relação aos estudos de cobertura vacinal, quando considerada pertinente,

foi feita a comparação das estimativas obtidas com os dados administrativos de coberturas vacinais, apurados pelo Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI). Os dados oficiais de coberturas vacinais foram obtidos no portal do Datasus (<http://pni.datasus.gov.br/Consulta/Campanhas>).

Na avaliação da qualidade dos artigos incluídos na análise, buscou-se inicialmente o desenho do estudo, considerando-se como mais relevantes aqueles com desenho individualizado. Em seguida, considerou-se o desfecho utilizado, privilegiando-se aqueles com desfechos específicos (casos de influenza confirmados por diagnóstico laboratorial). Nos inquéritos de cobertura vacinal, foram considerados de melhor qualidade aqueles realizados em amostras representativas da população alvo, selecionadas de forma aleatória; e nos estudos ecológicos de séries temporais, aqueles que utilizaram metodologias que contemplassem a variabilidade sazonal e cíclica da ocorrência dos desfechos. Nos estudos ecológicos de séries históricas, os aspectos utilizados para avaliação de qualidade foram a

abrangência geográfica, o período de tempo analisado e a análise estatística, privilegiando-se aqueles que utilizaram métodos analíticos capazes de incorporar a variabilidade sazonal da ocorrência da doença.

Resultados

Foram encontrados 784 artigos que preencheram os critérios de busca adotados. Utilizando-se o critério de data da publicação, e pela análise dos seus títulos, 617 foram excluídas. Os resumos das 167 publicações restantes foram analisados, com vistas à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Destas, 88 foram excluídas após esta etapa, e em seis delas foi necessária a análise da publicação na íntegra. Ao final do processo, 73 publicações foram incluídas no estudo (Figura 1).

Das 73 publicações selecionadas, foram identificadas 31 publicações que, de alguma maneira, abordaram a efetividade da vacinação no Brasil. Subsequentemente, essas publicações foram divididas em dois subgrupos, conforme a metodologia adotada: um

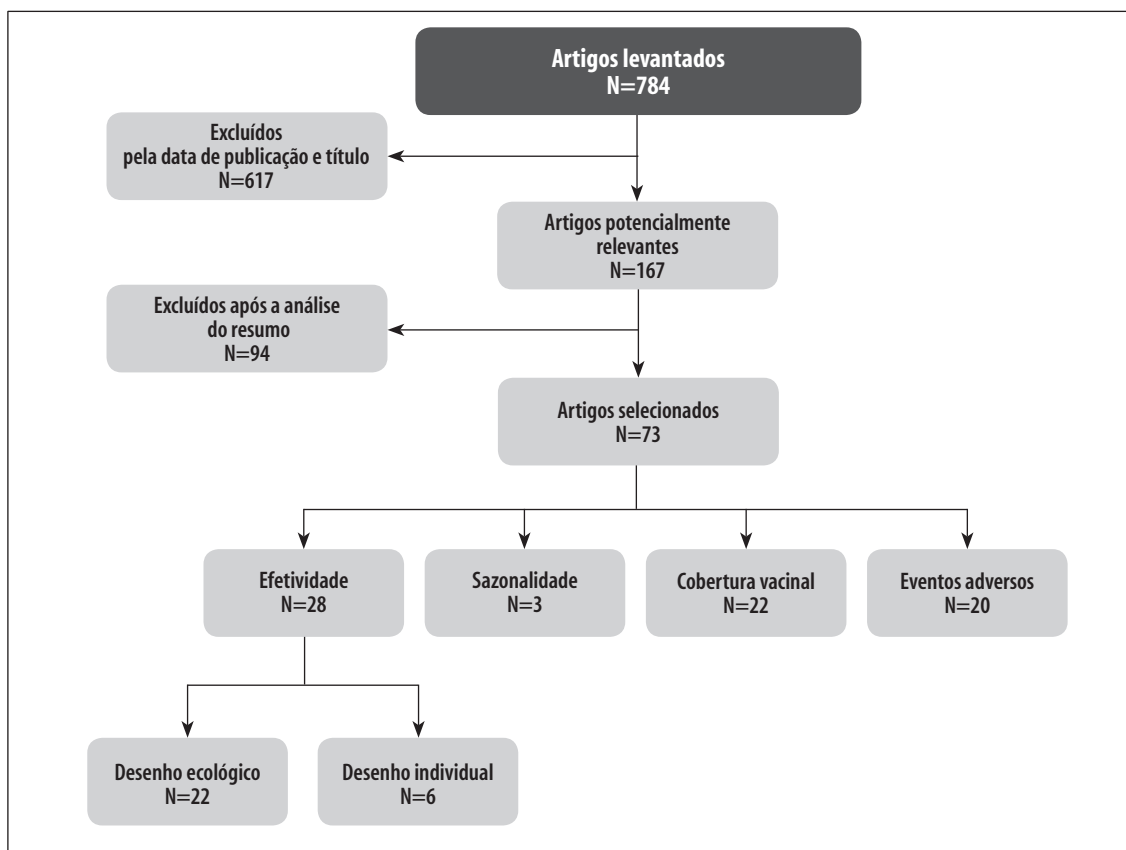


Figura 1 – Diagrama de revisão sistemática

| Referências | Local | Período | Desfechos | Principais Resultados |
|---|--|--|---|--|
| Antunes <i>et al.</i> , 2007 ⁶ | Município de São Paulo-SP | 2 períodos: 1993 – 1997 e 1998 – 2002 | Taxas de mortalidade por pneumonia e influenza em indivíduos de 65 anos ou mais | Redução de 26,3% nas taxas de mortalidade por pneumonia e influenza |
| Barbosa, 2006 ⁷ | Município de São Paulo-SP | 1991 – 2004 | Taxas de mortalidade por pneumonia e influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Aumento nas taxas de mortalidade por pneumonia e influenza, de 2001 a 2004 |
| Bós & Miranda, 2013 ⁸ | Rio Grande do Sul | 2010 | Taxa de mortalidade por doenças respiratórias em indivíduos de 60 anos ou mais | Taxa significativamente maior em municípios com cobertura abaixo da meta (80%) |
| Campagna <i>et al.</i> , 2009 ⁹ | Brasil | 1992 – 2005 | Taxas de mortalidade por causas relacionadas à influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Aumento na taxa de mortalidade. Diminuição da amplitude dos picos nos estados do Sul |
| Campagna <i>et al.</i> , 2014 ¹⁰ | Brasil | 1992 – 2005 | Taxas de mortalidade por causas relacionadas à influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Nova análise com metodologia de regressão da mesma autora. Redução na taxa de mortalidade |
| Donalisio <i>et al.</i> , 2006 ¹¹ | Estado de São Paulo | 1980 – 2004 | Taxas de mortalidade por causas relacionadas à influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Aumento da taxa de mortalidade depois de 2002 |
| Francisco <i>et al.</i> , 2005 ¹² | Estado de São Paulo | 1980 – 2000 | Taxas de mortalidade por causas relacionadas à influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Redução das taxas de mortalidade |
| Freitas, 2004 ¹³ | Brasil | 1996 – 2001 | Taxas de mortalidade por causas relacionadas à influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Redução das taxas de mortalidade dos estados do Sul, Sudeste e região Central |
| Mansur <i>et al.</i> , 2009 ¹⁴ | Região Metropolitana de São Paulo-SP | 1980 – 2006 | Taxas de mortalidade por doenças causadas por isquemia cardíaca | Redução significativa das taxas de mortalidade por isquemia |
| Oliveira, 2013 ¹⁵ | Regiões Nordeste e Sul | 1996 – 2009 | Mortalidade por gripe e pneumonia | Redução da frequência de períodos com excesso de mortalidade no Sul |
| Scoralick FM <i>et al.</i> , 2013 ¹⁶ | Distrito Federal | 1996 – 2009 | Taxas de mortalidade por doenças respiratórias em indivíduos de 60 anos ou mais | Redução da taxa de mortalidade |
| Andrade <i>et al.</i> , 2011 ¹⁷ | 10 capitais de estados brasileiros | 2005 – 2010 | Hospitalizações por influenza e pneumonia em menores de dois anos | Redução das internações hospitalares em 2010 |
| Brondi <i>et al.</i> , 2001 ¹⁸ | Brasil | 1998 – 2000 | Taxas de hospitalizações por pneumonia e influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Redução nos picos de morbidade excessiva nos estados do Sul |
| Daufenbach <i>et al.</i> , 2009 ¹⁹ | Brasil | 1992 – 2006 | Taxas de hospitalizações por causas relacionadas à influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Redução nas taxas, mais pronunciada nos estados do Sul |
| Daufenbach <i>et al.</i> , 2014 ²⁰ | Brasil | 1992 – 2006 | Taxas de hospitalizações por causas relacionadas à influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Nova análise com metodologia de regressão da mesma autora. Redução nas taxas de hospitalização, mais pronunciada nos estados das regiões Sudeste e Sul |
| Ferrer <i>et al.</i> , 2008 ²¹ | Estado do Paraná | 1995 – 2005 | Taxas de hospitalizações por doenças respiratórias em indivíduos de 60 anos ou mais | Redução da tendência de hospitalizações em ambos os gêneros |
| Francisco <i>et al.</i> , 2004 ²² | Estado de São Paulo | 1995 – 2002 | Taxas de hospitalizações por doenças respiratórias em indivíduos de 60 anos ou mais | Redução dos picos das taxas de hospitalização |
| Marcos <i>et al.</i> , 2012 ²³ | Cidade de São Paulo-SP | 2009-2010 | Internações hospitalares por pneumonia | Redução das internações após a campanha de vacinação de 2010 |
| Silvestre, 2002 ²⁴ | Brasil | 1999 – 2001 | Hospitalizações por causas relacionadas à influenza em indivíduos de 60 anos ou mais | Redução no número total de hospitalizações por doenças causadas por influenza |
| Dutra <i>et al.</i> , 2010 ²⁵ | Região do Estado de Minas Gerais (Vale do Aço) | 1998 – 2006 | Hospitalizações e óbitos por doenças respiratórias | Aumento do número de internações e de óbitos no período |
| Façanha, 2005 ²⁶ | Município de Fortaleza-CE | 1992 – 2003 | Taxas de hospitalizações e mortalidade por doenças respiratórias e cardíacas em indivíduos de 60 anos ou mais | Nenhuma mudança nas taxas após introdução da vacina |
| Silva <i>et al.</i> , 2006 ²⁷ | Salvador-BA Região Metropolitana | 1980 – 2002 1995 – 2004 | Internações hospitalares e mortalidade por pneumonia | Redução da taxa de mortalidade e da taxa de internação por pneumonia |
| Alonso <i>et al.</i> , 2007 ²⁸ | Brasil | 1979 – 2001 | Taxas mensais de mortalidade por pneumonia e influenza por estado brasileiro | Sazonalidade mais pronunciada nos estados do Sul, uma onda sazonal em direção norte-sul foi identificada |
| Mello <i>et al.</i> , 2009 ²⁹ | Cidades de Belém-PA e São Paulo-SP | 1999 – 2007 | Isolamento de virus influenza | Genótipos diferentes usando os hemisférios sul e norte |
| Moura <i>et al.</i> , 2009 ³⁰ | Cidade de Fortaleza-CE | 2001 – 2007 | Dados de vigilância de laboratório | Pico de incidência coincide com período chuvoso |

Figura 2 – Estudos ecológicos sobre efetividade da vacina contra influenza e sazonalidade, Brasil, 1999 a 2013

grupo maior (n=25)⁶⁻³⁰ de publicações, que adotou uma abordagem ecológica para análise da efetividade (Figura 2); e um grupo menor (n=6), que usou metodologias de base individual (Figura 3). Dos estudos ecológicos, 11 trabalharam com dados de mortalidade,⁶⁻¹⁶ oito com dados de internações hospitalares,¹⁷⁻²⁴ três com ambos,²⁵⁻²⁸, e um grupo foi composto por três publicações que enfocaram a questão da sazonalidade da influenza no Brasil e sua relação com a efetividade das estratégias de vacinação.²⁸⁻³⁰ Dos artigos que discutiram a sazonalidade, dois trabalharam com séries históricas de diagnósticos laboratoriais²⁹⁻³⁰ e um com dados de mortalidade.²⁸

Apesar de diferenças quanto à abrangência geográfica, períodos analisados e metodologia estatística, a maioria dos estudos aponta para uma redução na mortalidade por causas relacionadas à influenza após o início das campanhas de vacinação.^{6,10,12,13,15,16,27} Essa redução seria mais evidente nas regiões Sul, Sudeste do país.^{10,13,15,20} Um estudo observou redução na mortalidade por doenças isquêmicas do coração após a implantação da vacinação.¹⁴ Por outro lado, alguns estudos observaram aumento na mortalidade por essas causas.^{7,9,11,25} Em relação às hospitalizações por causas relacionadas à influenza, cinco estudos observaram redução das internações hospitalares,¹⁸⁻²² sendo essa redução mais pronunciada nos estados da região Sul.¹⁸⁻²⁰ Dois estudos observaram uma redução das internações no ano seguinte à pandemia,^{17,23} e um

estudo apontou um aumento nas internações hospitalares no período vacinal.²⁵ O estudo de Façanha,²⁶ utilizando dados referentes a uma capital nordestina, não observou alterações nas taxas de mortalidade ou internações hospitalares ao comparar os períodos pré e pós-vacinais. Bós e Miranda (2012) observaram associação entre a mortalidade por doenças respiratórias e a cobertura vacinal em nível municipal. Nos municípios do Rio Grande do Sul com cobertura vacinal abaixo da meta estabelecida pelo Ministério da Saúde, a mortalidade foi significativamente maior.⁸ Utilizando dados de mortalidade e de vigilância laboratorial, alguns estudos contribuíram para a discussão sobre a sazonalidade da influenza. Para Alonso et al.,²⁸ a influenza se dissemina em ondas no sentido norte – sul do Brasil, com a ocorrência de picos de mortalidade por pneumonia inicialmente nos estados da região Norte, seguindo-se a região Nordeste, e posteriormente as regiões Sudeste e Sul. De acordo com esses autores, os picos de ocorrência no Norte e Nordeste ocorreriam antes do período para o qual são agendadas as campanhas de vacinação. Assim, a não observação de um efeito na redução da mortalidade nessas regiões seria em parte explicada pela vacinação ocorrer após o pico de incidência da doença. Os estudos com dados de vigilância laboratorial corroborariam essa hipótese.^{29,30}

A maioria dos estudos ecológicos (n = 18) adotou metodologia estatística baseada na comparação de médias e regressão linear,^{8,9,11,13-17,21-27,29,30} enquanto

| Referência | Local | Período | Desenho do estudo | Desfechos | Principais resultados |
|--|---------------------------|-------------|--------------------|--|---|
| Furtado <i>et al.</i> , 2011 ³¹ | Município de Minas Gerais | 2007 – 2009 | Coorte | Internações por pneumonia | Risco relativo de internação por pneumonia entre não vacinados de 8,9 (2007) e 2,6 (2008) |
| Gutierrez <i>et al.</i> , 2001 ³² | São Paulo-SP | 1999 | Transversal | Relato de episódios de gripe | Menor frequência de episódios entre os vacinados |
| Machado <i>et al.</i> , 2005 ³³ | São Paulo-SP | 2000 | Coorte | Diagnóstico laboratorial de influenza por IF | Efetividade vacinal de 80% em relação à ocorrência de influenza |
| Nakamura <i>et al.</i> , 2012 ³⁴ | Ribeirão Preto-SP | 2010 – 2011 | Transversal | Episódios definidos clinicamente como gripe | Prevalência de episódios de gripe maior entre os vacinados: Razão de Prevalência = 1,24 (2009) e 1,11 (2010) |
| Prass <i>et al.</i> , 2010 ³⁵ | Porto Alegre-RS | 2004 | Coorte prospectiva | Episódios definidos clinicamente como gripe | Efetividade vacinal de 80% em relação à ocorrência de episódios de gripe e 90% em relação à hospitalização por qualquer causa |
| Vilarino <i>et al.</i> , 2010 ³⁶ | Porto Alegre - RS | 2004 | Transversal | Relato de pneumonia e internação hospitalar | Menor percentual de relato de pneumonia e internação entre os vacinados |

Figura 3 – Estudos sobre a efetividade da vacina contra influenza com desenho individualizado, Brasil, 1999 a 2013

sete deles utilizaram métodos capazes de incorporar a variabilidade cíclica e sazonal da ocorrência da doença.^{6,7,10,13,18,20,28}

Apenas seis estudos de efetividade da estratégia vacinal brasileira utilizando desenhos individualizados foram recuperados pela revisão (Figura 3).³¹⁻³⁶ Cinco deles usaram desfechos clínicos na avaliação de efetividade^{31,32,34-36} e apenas um usou um desfecho com diagnóstico laboratorial.³³ Três deles avaliaram a efetividade vacinal em estudos transversais.^{32,34,36} Gutierrez et al.,³² em estudo pioneiro, realizado entre indivíduos de 60 anos e mais que compareceram à segunda campanha de vacinação (em 2000), observaram uma redução significativa no número de episódios de infecções respiratórias relatados pelos idosos vacinados na campanha de 1999. Vilarino et al.³⁶ observaram uma redução significativa na frequência de internações hospitalares entre os vacinados. Os outros três estudos avaliaram a efetividade da vacinação em estudos de coortes. Machado et al.,³³ em uma coorte de pacientes transplantados de medula, observaram uma efetividade vacinal de 80%, para aqueles vacinados há mais de 6 meses. Prass et al.,³⁵ em uma coorte de idosos vacinados em uma unidade de atenção primária, observaram uma efetividade vacinal de 80% para episódios referidos de infecções respiratórias e de 90% para hospitalização. Furtado et al.,³¹ em estudo realizado em município de pequeno porte, observaram um risco relativo de internação hospitalar de 8,09 e 2,64 entre os idosos não vacinados, em 2007 e 2008, respectivamente. Já no estudo de Nakamura et al. (2012), também utilizando desfecho inespecífico (relato de “gripe”), observou-se resultado oposto: os vacinados apresentaram maior frequência do desfecho.³⁴

Foram incluídas nesta revisão sistemática as publicações que tinham como objetivo a verificação das coberturas vacinais (Figura 4). A este grupo decidiu-se agregar também os estudos que buscaram discutir as razões para a adesão ou não à vacinação contra influenza. A maioria destes, mas não todos, incluiu alguma medida de cobertura vacinal. Dos 24 artigos incluídos nessa categoria, 14 trazem estimativas de cobertura vacinal na população de 60 anos e mais,^{32,37-51} cinco em profissionais de saúde,⁵²⁻⁵⁶ e três em portadores de doenças crônicas.^{33,53,57} Entre os profissionais de saúde, os inquéritos demonstram baixas coberturas vacinais. Em três dos hospitais universitários de maior destaque no país, as coberturas

vacinais apuradas foram de 19,7%,⁵² 3,1%⁵⁵ e 34,4%.⁵⁶ Em outro estudo, realizado no interior do estado de São Paulo, verificou-se que a cobertura entre profissionais de saúde era de 43,2%; entre os fatores significativamente associados à vacinação estavam o tempo de serviço e o fato de o profissional trabalhar na pediatria; ser médico associou-se a não vacinação.⁵⁴ Entre pacientes portadores de doenças crônicas, os estudos apontaram uma cobertura vacinal de 44,2%³³ e 0,0%⁵³, e entre 15,3% e 35,8%.⁵⁷ No único estudo encontrado abordando a cobertura vacinal em grávidas, Kfoury et al. (2012) observaram alta cobertura em pacientes de serviço de “alto padrão”.⁵⁸ O maior volume de estudos de cobertura vacinal abordou a população de 60 anos e mais, grupo populacional alvo das estratégias de vacinação desde o início. A maioria deles traz estimativas de cobertura obtidas em inquéritos populacionais, com seleção aleatória de participantes. Alguns trazem dados de cobertura vacinal entre pacientes da rede de atenção primária, ou de serviços especializados. As estimativas dos inquéritos de cobertura vacinal, em sua maioria, foram semelhantes aos dados administrativos.⁴¹⁻⁴⁷ Entretanto, alguns estudos demonstraram grandes diferenças, como o realizado em duas comunidades de baixa renda no Rio de Janeiro, onde as coberturas no inquérito foram de 50,2% e 38,8%, comparadas com o dado de 75,7% para toda a cidade do Rio de Janeiro no mesmo ano.³⁹ Em Belo Horizonte, cobertura no inquérito de 66,3%, comparada a 85,5% nos dados do SI-PNI.⁵⁰ Em Londrina, o inquérito apurou uma cobertura de 73% em 2007, comparada a 50,5% nos dados administrativos,⁴² e em Teresina observou-se uma cobertura de 89,1% entre os idosos na área de abrangência de uma unidade do Programa de Saúde da Família (PSF), enquanto foi de 64,8% o percentual informado pelo SI-PNI.³⁷ Alguns estudos realizados entre a clientela de serviços, tanto de atenção primária, quanto de serviços especializados, observaram coberturas maiores do que aquelas apuradas pelo SI-PNI.^{48,51} Dois estudos realizados entre a clientela de um dos principais serviços de referência na cidade de São Paulo observaram cobertura inferior àquela informada pelo SI-PNI para o município.^{32,38} Foram incluídos também neste grupo de publicações aquelas que tinham como foco a abordagem das razões para a adesão ou não à vacinação contra influenza. Entre os fatores associados à adesão à vacinação, destacaram-se o conhecimento sobre a campanha de vacinação,

| Referência | Local | Período | Grupo Vacinado | Cobertura Vacinal na Pesquisa (%) | Cobertura Vacinal pelo Ministério da Saúde (%) |
|--|---|-------------|--|--|--|
| Araujo <i>et al.</i> , 2007 ³⁷ | Teresina-PI | 2006 | População de 60 anos ou mais | 82,4 | 64,8 |
| Avelino-Silva <i>et al.</i> , 2011 ³⁸ | São Paulo-SP | 2009 | População de 60 anos ou mais, da clientela de hospital universitário | 67,1 | 75,1 |
| Cabral, 2006 ³⁹ | Rio de Janeiro, duas comunidades-RJ | 2004 | População de 60 anos ou mais | 50,2 e 38,3 | 75,7 (municípios do Rio de Janeiro) |
| Campos <i>et al.</i> , 2012 ⁴⁰ | Cambé-PR | 2008 – 2009 | População de 60 anos ou mais | 74,6% | 65,8 (2008) 75,4 (2009) |
| Cesar <i>et al.</i> , 2008 ⁴¹ | Municípios de Caracol-PI e Garrafão do Norte-PA | 2005 | População de 60 anos ou mais | 80,2 e 88,1 | 87,5 e 99,9 |
| Dip & Cabrera, 2010 ⁴² | Londrina-PR | 2007 | População de 60 anos ou mais | 73,0 | 50,5 |
| Donalizio <i>et al.</i> , 2006-a ⁴³ | Botucatu-SP | 2003 | População de 60 anos ou mais | 63,2 | 70,0 |
| Francisco <i>et al.</i> , 2006-a ⁴⁴ | 6 municípios do ESP | 2001 – 2002 | População de 60 anos ou mais | 66,0 | 66,3 (2001) e 62,0 (2002) |
| Francisco <i>et al.</i> , 2006-b ⁴⁵ | 5 municípios do ESP | 2001 – 2002 | População de 60 anos ou mais | 66,9 e 67,6 em estratos de diferentes amostras | 64,3 |
| Francisco <i>et al.</i> , 2006-c ⁴⁶ | 6 municípios do ESP | 2001 – 2002 | População de 60 anos ou mais | 64,0 | 68,6 (2008) |
| Francisco <i>et al.</i> , 2011 ⁴⁷ | Campinas-SP | 2008 – 2009 | População de 60 anos ou mais | 62,6 | 45,9 (2009) |
| Geronutti <i>et al.</i> , 2008 ⁴⁸ | Botucatu-SP | 2006 | População de 60 anos ou mais atendida em serviço de atenção primária | 83,8 | 62,2 |
| Gutierrez <i>et al.</i> , 2001 ³² | São Paulo-SP | 1999 | População de 60 anos ou mais atendidos em hospital de referência | 70,1 | 79,3% |
| Kwong, 2010 ⁴⁹ | Brasil e outros oito países | 2006 – 2007 | População de 60 anos ou mais | - ^b | - ^a |
| Lima-Costa, 2008 ⁵⁰ | Belo Horizonte-MG | 2003 | População de 60 anos ou mais | 66,3 | - ^a |
| Santos <i>et al.</i> , 2009 ⁵¹ | Porto Alegre-RS | 2006 | População de 60 anos ou mais atendida em hospital de referência | 76,5 | 72,5 |
| Bellei <i>et al.</i> , 2007-a ⁵² | São Paulo-SP | 2001 – 2003 | Profissionais de Saúde | 19,7 | - ^a |
| Bellei <i>et al.</i> , 2007-b ⁵³ | São Paulo-SP | 2001 – 2003 | Profissionais de Saúde e pacientes de transplantados | 19,7 e 0 | - ^a |
| Cavalcante <i>et al.</i> , 2010 ⁵⁴ | Bauru-SP | 2007 | Profissionais de Saúde de Hospital Universitário | 43,2 em 2007 e 34,3 com 3 doses nos últimos 5 anos | - ^a |
| Silveira <i>et al.</i> , 2011 ⁵⁵ | São Paulo-SP | 2008 | Profissionais de Saúde de unidade pediátrica | 3,1 | - ^a |
| Takayanagi <i>et al.</i> , 2007 ⁵⁶ | São Paulo-SP | 2002 | Profissionais de Saúde | 34,4 | 85,5 |
| Machado <i>et al.</i> , 2005 ^{27,33} | São Paulo-SP | 2001 – 2002 | Pacientes de transplantados de medula óssea | 44,2 | - ^a |
| Martins <i>et al.</i> , 2011 ⁵⁷ | Teresópolis-RJ | 2004 – 2006 | Dois estratos de pacientes de clínica cardiológica | 72,1 e 35,8 | - ^a |
| Kfourti <i>et al.</i> , 2013 ⁵⁸ | São Paulo-SP | 2010 | Gestantes de um serviço | 95% | 77,0 |

a) O Ministério da Saúde não divulgava dados sobre a cobertura vacinal contra a gripe para profissionais de saúde ou pacientes portadores de doenças crônicas até 2009.

b) Estudo não apresenta dados de cobertura vacinal.

Figura 4 – Estudos de efetividade e cobertura vacinal da vacina contra influenza, Brasil, 1999 a 2013

a indicação médica, uma atitude positiva em relação à vacinação, e a crença de que a vacina protege. Por outro lado, entre as razões para não adesão à vacinação, aparecem: não considerar que a vacina é necessária; o temor de eventos adversos; que a vacina causa gripe; dificuldade de acesso (transporte aos locais de vacinação); e falta de informação quanto à data da campanha.^{38,42,47,49}

Foram incluídos na análise 20 artigos que abordaram a ocorrência de eventos adversos. Quase todos os artigos recuperados foram publicados após a ocorrência da pandemia de influenza pelo vírus influenza A(H1N1)pdm09 (Figura 5). Uma parte deles apresenta relatos de casos de eventos adversos raros⁵⁹⁻⁶⁶ temporalmente associados à vacinação contra o subtipo pandêmico de 2009, tais como casos de Síndrome de Guillain-Barré, narcolepsia, paralisia oculomotora e rabdomiólise. Há também estudos transversais e de coorte, que incluíram os eventos adversos na investigação de razões para a não vacinação⁶⁷⁻⁶⁹ e estudos em clientelas específicas,⁷⁰⁻⁷⁵ além de estudos realizados entre profissionais de saúde⁷⁶ e indivíduos de 60 anos ou mais.^{77,78}

Discussão

O propósito desta revisão foi buscar na literatura científica a resposta à pergunta se a estratégia brasileira de vacinação contra influenza vem logrando o seu objetivo de “reduzir a mortalidade, as complicações e as internações decorrentes das infecções pelo vírus da influenza, na população alvo”.² Diferentemente de outras doenças para as quais existem vacinas disponíveis, no caso da influenza não se tem como objetivo a redução da incidência, e sim a redução na frequência de complicações e óbitos dela decorrentes. A revisão sugere que a vacina é segura e efetiva, entretanto o seu impacto na redução na mortalidade e hospitalizações por causas relacionadas à influenza foi modesto.

Inúmeros fatores podem estar associados à efetividade de uma estratégia de vacinação contra influenza. Entre eles podem-se destacar a cobertura vacinal, a coincidência entre os subtipos circulantes na população e aqueles incluídos na composição da vacina, fatores relacionados aos indivíduos vacinados (imunossupressão, comorbidades etc.), e ainda questões metodológicas, relacionadas à própria definição de efetividade adotada e da forma como ela é aferida.⁷⁹

Em relação às coberturas vacinais, os dados administrativos informam que a meta inicial de 70% de cobertura na população de 60 anos e mais foi atingida em todos os anos, exceto no ano 2000. A meta foi posteriormente elevada para 80%, e também vem sendo cumprida. Após a vacinação contra o subtipo pandêmico, em 2010, o Ministério da Saúde passou a contabilizar também a cobertura entre os demais grupos alvos da vacinação, e neles a meta de 80% de cobertura, ou valores muito próximos à meta, vêm sendo atingidos. As coberturas tendem a ser mais altas nos estados do Nordeste e Norte do país. A comparação dos resultados de inquéritos de cobertura vacinal com os dados do SI-PNI deve ser feita com cautela, pois aqueles, com frequência, referem-se a unidades geográficas menores ou referem-se apenas à clientela de determinados serviços. Apesar disso, os dados dos estudos aparentemente confirmam os administrativos. Em sua maioria os estudos observaram coberturas acima de 60%, mais elevadas nas regiões Norte e Nordeste que nas demais regiões. Apenas um dos estudos ecológicos da efetividade da vacinação no Brasil utilizou os dados de coberturas vacinais.⁸

Outro fator que pode influenciar de forma decisiva a efetividade da vacinação contra influenza é a coincidência entre os subtipos virais em circulação na população e aqueles incluídos na composição vacinal da estação. Há poucas publicações sobre os resultados da vigilância sentinela de influenza no Brasil, e menos ainda estudos que analisem a coincidência dos subtipos. Na realidade, nesta revisão identificou-se um único estudo que abordou a questão da coincidência entre os subtipos vacinais e os circulantes na população. Usando os dados de isolamento viral de dois dos centros de referência nacionais de influenza, localizados nas regiões Norte e Sudeste, os autores discutem diferentes cenários, visando ao incremento da efetividade das campanhas de vacinação. Até o período da publicação, os subtipos virais isolados nos dois laboratórios apresentavam proporção de coincidência semelhante, tanto à composição das vacinas do Hemisfério Sul, quanto às do Hemisfério Norte. Segundo o estudo, o uso da vacina do Hemisfério Sul mais cedo do que o atualmente agendado (por exemplo em janeiro) ou o uso da formulação do Hemisfério Norte poderiam aumentar o sucesso das campanhas.²⁹

Os estudos ecológicos de morbidade e mortalidade abordando a efetividade das campanhas de vacinação

| Autor | Ano | Local | Tipo de Estudo | Objetivo | Resultados |
|---|------|-------------------|--|--|--|
| Almeida <i>et al.</i> , 2011 ⁵⁹ | 2010 | Maringá-PR | Relato de caso | Relato de caso | Descrição de um caso de paralisia oculomotora transitória tem idoso 1º caso pós-vacinação contra influenza de Síndrome Inflamatória Autoimune Induzida por Adjuvantes (ASIA) descrito no Brasil |
| Barros & Carvalho, 2011 ⁶⁰ | 2010 | São Paulo-SP | Relato de caso | Relato de caso | Descrição de um caso de rabdomiolise e lesão renal secundária à vacina |
| Callado <i>et al.</i> , 2012 ⁶¹ | 2010 | Fortaleza-CE | Relato de caso | Relato de caso | Descrição de um caso de vasculite nervosa |
| Lorenzoni <i>et al.</i> , 2012 ⁶² | 2010 | Curitiba-PR | Relato de caso | Relato de caso | Descrição de dois casos Síndrome de Guillain Barré (SGB) em dois indivíduos adultos |
| Marin <i>et al.</i> , 2010 ⁶³ | 2010 | São Paulo-SP | Relato de caso | Relato de caso | Descrição de um caso narcolepsia após a vacinação contra influenza pandêmica |
| Mendes <i>et al.</i> , 2012 ⁶⁴ | 2011 | Belo Horizonte-MG | Relato de caso | Relato de caso | Descrição de um caso de purpura de Henoch-Schonlein em adulto |
| Pimentel <i>et al.</i> , 2011 ⁶⁵ | 2010 | Rio de Janeiro-RJ | Relato de caso | Relato de caso | Descrição de um caso de mielite transversa manifesta por síndrome de Brown-Séquard |
| Vieira <i>et al.</i> , 2012 ⁶⁶ | 2012 | Teresina-PI | Relato de caso | Relato de caso | |
| Couto <i>et al.</i> , 2012 ⁶⁷ | 2006 | São Paulo-SP | Estudo de coorte | Demonstrar a segurança da vacina | N = 398 profissionais de saúde 120 = (30,2%) relataram pelo menos um EAPV* Não se observou a ocorrência de EA graves |
| Donalizio <i>et al.</i> , 2003 ⁶⁸ | 2000 | Campinas | Transversal | Identificar EAPV após a Campanha de Vacinação do Idoso e fatores associados | N = 206 (20,4%) referiu ao menos um sintoma: 12,6% = dor no local da aplicação. Não se observou a ocorrência de EA graves |
| Souza <i>et al.</i> , 2012 ⁶⁹ | 2010 | Rio de Janeiro-RJ | Transversal | Determinar entre estudantes de medicina no RJ da aceitação e a segurança da vacina da influenza pandêmica | N = 678/858 - Cobertura vacinal: 60,4% (95% CI: 56,2% a 64,5%). EA: 17 (17,9%) (95% CI: 14,3% a 22,2%) Não se observou a ocorrência de EA graves Razões para não vacinação: medo da vacina e dificuldade de acesso N = 96 casos de JIA e 91 controles EA = 42,1% em casos 44% em controles |
| Aikawa <i>et al.</i> , 2013 ⁷⁰ | 2009 | São Paulo-SP | Coorte | Avaliar a resposta da vacina na artrite idiopática juvenil (AIJ) e segurança da vacina de influenza A (H1N1)2009 sem adjuvante em uma população com doenças reumáticas juvenis | Não se observou a ocorrência de EA graves |
| Shinjo <i>et al.</i> , 2012 ⁷¹ | 2010 | São Paulo-SP | Estudo prospectivo com pacientes e controles | Avaliação da influência da vacina influenza na dermatomielose e poliomiosite e potenciais efeitos deletérios sobre a doença | N = 58 casos e 116 controles saudáveis EAPV: Leves: 8,6% (casos) vs. 11,2% (controles) p = 0,597; Moderados: 15,5% (casos) vs. 25,7% (controles) |
| Oliveira <i>et al.</i> , 2013 ⁷² | 2010 | São Paulo-SP | Série de casos | Descrição dos EA em clientela de unidade de referência | Não se observou a ocorrência de EA graves N = 66 indivíduos vacinados que procuraram o serviço para relatar EA. |
| Andrade <i>et al.</i> , 2012 ⁷³ | 2010 | Belo Horizonte-MG | Transversal | Estimar a frequência e os fatores associados à ocorrência de EAPV contra a influenza pandêmica A (H1N1)2009 em crianças com idade entre seis meses e dois anos | N = 156 crianças Incidência de EA: após 1ª dose = 40,3%; após 2ª dose = 35,5% EA grave: 2 casos = febre >39,5°C |
| Campos <i>et al.</i> , 2013 ⁷⁴ | 2010 | São Paulo-SP | Estudo observacional | Avaliação da influência da vacina em relação ao curso do Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e a ocorrência de EAPV | N = 118 LES e 102 - controles saudáveis Não se observou exacerbação da doença após a vacinação, nem a ocorrência de EA graves |
| Miossi <i>et al.</i> , 2013 ⁷⁵ | 2010 | São Paulo-SP | Estudo observacional | Avaliação a ocorrência de EAPV em indivíduos com Doença do Tecido Cognitivo | N = 69 casos e 69 controles Frequência de EA: 13% Não se observou a ocorrência de EA graves |
| Cerbino-Neto <i>et al.</i> , 2012 ⁷⁶ | 2010 | Rio de Janeiro-RJ | Transversal | Descrever a prevalência de EAPV em profissionais de saúde vacinados com dois tipos de vacina influenza (com adjuvante e sem adjuvante) | N = 511 Profissionais de Saúde, (171 – sem adjuvante e 340 com adjuvante) EAPV = 494 (96,67%) As duas vacinas produzem EAPV leves. Vacina adjuvantada mais reatogênica |
| Lopes <i>et al.</i> , 2008 ⁷⁷ | 2008 | São Paulo-SP | Transversal | Investigação das causas para baixa cobertura vacinal no Estado de São Paulo pela avaliação da ocorrência de EAPV relacionado à vacina influenza na campanha de 2002 em idosos e profissionais de saúde | N = 197 EA local = 64 (32,5%) EA sistêmico = 52 (26,4%) |
| Pereira <i>et al.</i> , 2011 ⁷⁸ | 2008 | Tubarão-SC | Coorte prospectiva | Incidência de EAPV na rede pública de Tubarão e a verificação do efeito protetor da vacina comparando os vacinados (V) e não vacinados (NV) | N = 341 (289 V e 52 NV) Pelo menos um EAPV = 22,5% |

* EAPV: Evento Adverso Pós-Vacinação

Figura 5 – Estudos sobre eventos adversos relacionados à vacina contra influenza. Brasil, 1999 a 2013

têm produzido resultados conflitantes, uma vez que parte dos estudos identificou um efeito de redução da morbidade e mortalidade relacionadas à influenza, enquanto a outra parte observou taxas inalteradas ou mesmo um aumento delas após a introdução da vacinação. Em grande medida, esse aparente conflito de resultados poderia ser explicado pelas grandes diferenças metodológicas entre os estudos. A seleção dos desfechos utilizados não foi a mesma. Como o diagnóstico etiológico das infecções respiratórias não é feito nem registrado de forma rotineira pela rede de serviços de saúde, os estudos ecológicos utilizam a categoria de causas de morbidade e mortalidade relacionadas à influenza, como uma variável proxy. Parte dos estudos incluem apenas os óbitos e internações por influenza e pneumonia (J09 a J18), outros incluem também outras causas respiratórias, como as bronquites (J40 a J42), as doenças pulmonares obstrutivas (J44) e outras. Além disso, a mudança da versão da CID em 1997 pode também ter introduzido erros de classificação do diagnóstico.

Uma outra questão diz respeito às diferenças quanto aos períodos analisados e a abrangência geográfica dos estudos. Outras questões metodológicas, como o uso ou não de padronização de taxas, e os distintos modelos estatísticos utilizados para análise das séries históricas, também podem ter influenciado os resultados. Não foi possível observar diferenças nos resultados entre os estudos que utilizaram metodologias estatísticas mais simples e aqueles mais sofisticados, tendo por referência o sentido das mudanças observadas na comparação entre os períodos pré e pós-vacinais.

Outros fatores a serem considerados são o aumento da cobertura e da qualidade das informações de mortalidade no Brasil, com uma marcante redução da proporção de óbitos classificados como “mal definidos”, que ocorre em paralelo aos períodos analisados na maioria dos estudos, e a adoção de uma tabela simplificada de procedimentos pelo Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS) em 2008.⁸⁰ O estudo que observou redução na mortalidade por doença isquêmica do coração no período vacinal também apresenta problemas metodológicos, pois a queda da mortalidade começou a ser observada antes do início das estratégias de vacinação contra influenza.¹⁴ Ainda, outro fator a ser considerado na interpretação desses estudos é o envelhecimento da população, que levaria a um aumento da mortalidade por todas as causas, em

particular à mortalidade por doenças respiratórias.

Na realidade, a redução da mortalidade como efeito da vacinação contra influenza é uma temática controversa. O uso de desfechos inespecíficos e a atribuição de uma grande proporção das mortes que ocorrem no inverno à influenza têm sido considerados por alguns autores como responsáveis pelo exagero nos benefícios atribuídos à vacinação.^{80,82} Nichol⁸³ postula que os estudos ecológicos de mortalidade por influenza frequentemente assumem que a razão entre a mortalidade associada à influenza e a mortalidade durante o inverno seria aproximadamente igual à razão entre a mortalidade associada à influenza e a mortalidade durante a estação de influenza. Ao fazer isso, a maioria dos estudos subestima o numerador e superestima o denominador, produzindo falsas estimativas de efetividade.

Além do uso de desfechos inespecíficos, os estudos ecológicos de morbidade e mortalidade relacionadas à influenza utilizam medidas médias de exposições, que atribuem aos indivíduos características dos grupos, e eventualmente identificam associações que podem não ser válidas para o nível individual, o que configura a chamada “falácia ecológica”.

Um fator adicional que poderia ter influenciado os estudos ecológicos brasileiros seria o padrão diferenciado de sazonalidade da influenza nas diferentes regiões do país. Usando os dados de mortalidade, Alonso et al.²⁸ postularam que o padrão sazonal de mortalidade relacionada à influenza muda à medida que se desloca do norte para o sul do país. Os picos de mortalidade relacionada à influenza ocorreriam mais cedo no ano nas regiões equatoriais do Brasil, e mais tarde, coincidindo com o inverno, à medida que se movem na direção sul. Assim, como as campanhas de vacinação são geralmente realizadas no período entre a última quinzena de abril e a primeira quinzena de maio, elas estariam sendo realizadas após o pico de ocorrência de influenza na região Norte e em parte da região Nordeste, o que pode estar contribuindo para reduzir a efetividade das campanhas, e consequentemente influenciando os resultados dos estudos ecológicos. De fato, a maioria dos estudos ecológicos sugere não haver redução na mortalidade e nas internações hospitalares após as campanhas nas regiões Norte e Nordeste. Esse comportamento provavelmente influencia os resultados dos estudos de base nacional, reduzindo os efeitos benéficos da

vacinação. Paradoxalmente, as coberturas vacinais têm sido maiores nas regiões nas quais os benéficos esperados seriam menores, considerando-se o agendamento das campanhas.

Apenas seis estudos com desenho individualizado analisaram a efetividade das estratégias brasileiras de vacinação. Deles, apenas um apresentou estimativa de efetividade usando desfecho com confirmação laboratorial do diagnóstico de influenza por IFI.³³ Os outros cinco estudos utilizaram desfechos inespecíficos e apenas um deles apresentou uma estimativa de efetividade vacinal (80% de efetividade na prevenção de episódios clinicamente definidos como gripe entre idosos na região Sul do país).³⁵ Os demais, utilizando desfechos clínicos, observaram um risco relativo maior para os não vacinados,³⁵ e uma menor proporção de ocorrência de episódios de “gripe” e internações entre os vacinados.^{32,36} Em contraponto, Nakamura et al. (2012), em uma amostra de conveniência de usuários da rede de atenção primária (n=196), observaram o oposto, ou seja, uma maior prevalência de relatos de episódios de “gripe” entre os vacinados. Vale ressaltar que a proporção de não vacinados no estudo foi de 20%.³⁴

Em artigo de revisão publicado em 2005, Cunha et al.⁸⁴ discutiram as questões relacionadas à vacinação de idosos contra influenza no Brasil. Os autores apontaram as limitações dos dados sobre a ocorrência de influenza no país, em especial para as regiões Norte e Nordeste, nas quais a sazonalidade da influenza não é tão evidente, e também, chamaram atenção para o limitado número de estudos sobre o impacto da vacinação. Considerando que “não se observa uma redução na carga da doença em todas as regiões brasileiras”, eles questionaram se o atual calendário de vacinação é razoável, e postularam a necessidade de aprimoramento da vigilância epidemiológica da influenza no Brasil.

A revisão das publicações sobre a segurança da vacinação contra influenza no país revelou a quase inexistência de artigos sobre este tópico antes da grande campanha de vacinação contra o subtipo pandêmico A(H1N1)pdm09, realizada em 2010. Talvez o fato de, pela primeira vez, o Ministério da Saúde ter desenvolvido estratégias mais detalhadas de vacinação para os diferentes grupos de portadores de doenças crônicas, com a parceria das sociedades médicas especializadas, tenha motivado grupos de pesquisa que até então não demonstravam interesse no tema vacinação contra influenza a ele se dedicarem. A ampla divulgação na

mídia e o questionamento dos próprios pacientes quanto à indicação da vacinação também podem ter contribuído para aumentar o interesse sobre o tema. Foram identificadas 20 publicações com relatos de casos de eventos adversos raros, temporalmente associados à vacinação. Os estudos que utilizaram desenhos transversais ou longitudinais indicam que a maioria dos eventos adversos após a vacinação contra influenza são reações locais, ou reações sistêmicas leves e de curta duração, o que contribui para reafirmar a segurança das vacinas utilizadas.

A amplitude da busca realizada, incorporando inclusive documentos listados em bases como o *Google Scholar*, capaz de recuperar documentos não publicados, e o *Lilacs*, que lista também trabalhos acadêmicos e institucionais não publicados (dissertações, teses, brochuras etc.), reduziu a possibilidade de ocorrência de viés de publicação. A identificação de publicações com resultados conflitantes reforça a avaliação de que o viés de publicação, se existente, não teve impacto relevante nesta revisão. A diversidade metodológica dos estudos e das formas de apresentação dos resultados impediu a utilização de técnicas quantitativas de aferição de viés de publicação.

Entre as limitações deste estudo, destacamos que, ao se trabalhar com artigos publicados, os resultados de uma revisão sistemática são de alguma forma moldada por eles, padecendo de alguns dos problemas do universo do qual ela se origina. O volume da produção científica sobre a experiência brasileira de vacinação contra influenza é pequeno, considerando as dimensões da iniciativa. A sua diversidade metodológica e de abrangência espacial e temporal impossibilitou a realização de uma metanálise, que sintetizasse quantitativamente o impacto da vacinação. Diante do pequeno número de estudos e de sua diversidade, a opção adotada pelos autores foi de não incluir nenhum critério de exclusão que considerasse a qualidade dos artigos incluídos na revisão.

Esta revisão sistemática sobre a efetividade das campanhas de vacinação contra influenza no Brasil, realizadas desde o ano 1999, sugere que:

- As coberturas vacinais são elevadas, porém inferiores aos dados apurados pelo SI-PNI.
- A vacinação é segura. Nos estudos que abordaram a ocorrência de eventos adversos em amostras representativas da população vacinada, observou-se que a maioria dos casos foram leves e de resolução

rápida. No entanto, a vacinação contra o subtipo viral pandêmico no ano de 2010 levou à publicação de uma série de relatos de casos de eventos adversos raros temporalmente associados à vacinação.

- São poucas as estimativas de efetividade. A maioria delas deriva de estudos ecológicos, que apresentam uma modesta redução da mortalidade e das internações hospitalares por causas relacionadas à influenza. Essa redução não é evidenciada nas regiões Norte e Nordeste do país, um achado que provavelmente relaciona-se ao padrão sazonal de ocorrência de influenza nas regiões equatoriais e tropicais. Uma mudança no calendário das campanhas, com a sua antecipação nessas regiões, deveria ser considerada. A tendência mundial, principalmente após a ocorrência da pandemia de influenza de 2009, tem sido a ampliação do uso da vacina contra influenza. O Brasil

também tem ampliado o seu uso, e a perspectiva para o futuro, com a produção nacional da vacina, é que o uso se amplie ainda mais. Assim, fica evidente o desafio à comunidade científica brasileira de produzir mais e melhores estudos que contribuam para a avaliação desta intervenção.

Contribuição dos autores

Luna E e Gattás VL participaram da concepção do estudo, da análise dos dados e das revisões do artigo.

Campos SR realizou a busca às bases de dados, organizou o banco de dados e participou da análise do estudo.

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Referências

1. Domingues CMAS, Oliveira WK. Uptake of pandemic influenza (H1N1)-2009 vaccines in Brazil 2010. *Vaccine*. 2012 Jul;30(32):4744-51.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Campanha nacional de vacinação contra a influenza: informe técnico. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
3. Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine*. 2013 Jan;31(5):770-6.
4. Langley JM, Carmona Martinez A, Chatterjee A, Halperin SA, McNeil S, Reisinger KS, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children. *J Infect Dis*. 2013 Aug;208(4):544-53.
5. Luna EJ, Gattás VL. Effectiveness of the Brazilian influenza vaccination policy, a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010 Jul-Aug;52(4):175-81.
6. Antunes JL, Waldman EA, Borrell C, Paiva TM. Effectiveness of influenza vaccination and its impact on health inequalities. *Int J Epidemiol*. 2007 Dec;36(6):1319-26.
7. Barbosa H. Mortalidade por pneumonia e influenza na população de 60 anos e mais no município de São Paulo entre 1991 a 2004 [dissertação]. São Paulo (SP): Secretaria de Estado da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências; 2006.
8. Bós AJG, Mirandola AR. Vaccine coverage related to lower mortality for respiratory diseases. *Cien Saude Coletiva*. 2013 May;18(5):1459-62.
9. Campagna AS, Dourado I, Duarte EC, Daufenbach LZ. Mortalidade por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2005. *Epidemiol Serv Saude*. 2009 jul-set;18(3):209-18.
10. Campagna AS, Duarte EC, Daufenbach LZ, Dourado I. Tendências da mortalidade por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil e evidências de plausibilidade de impacto da vacinação, 1992 a 2005. *Epidemiol Serv Saude*. 2014 mar;23(1):21-31.
11. 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 mar;9(1):32-41.
12. Francisco PMSB, Donalísio MRC, Latorre MRDO. Impacto da vacinação contra influenza na mortalidade por doenças respiratórias em idosos. *Rev Saude Publica*. 2005 jan;39(1):75-81.

13. Freitas MPD. Estudo temporal da mortalidade de idosos por doenças respiratórias associadas à influenza no Brasil, 1996-2001 [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2004.
14. Mansur AP, Favarato D, Ramires JAF. Vacina contra o vírus da influenza e mortalidade por doenças cardiovasculares na cidade de São Paulo. *Arq Bras Cardiol.* 2009 out;93(4):395-9.
15. Oliveira JFM, Boing AF, Waldman EA, Antunes JLF. Ecological study on mortality from influenza and pneumonia before and after influenza vaccination in the Northeast and South of Brazil. *Cad Saude Publica.* 2013 Dec;29(12):2535-45.
16. Scoralick FM, Piazzolla LP, Pires LL, Castro CN, Paula WK. Mortality due to respiratory diseases in the elderly after influenza vaccination campaigns in the Federal District, Brazil, 1996-2009. *J Bras Pneumol.* 2013 Mar-Apr;39(2):198-204.
17. Andrade AL, Minamisava R, Afonso ET, Bierrenbach AL, Roberta L, Domingues C, et al. Evidências preliminares de impacto da Vacina Influenza A (H1N1) e anti-pneumocócica conjugada (PCV-10) nas internações por pneumonia nos hospitais da rede do SUS - Brasil, no período de 2005 a 2010. In: Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. *Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde.* Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p.311-33. (Série G. Estatística e Informação em Saúde)
18. Brondi LM, Barbosa J. Vacina contra influenza: experiencia en Brasil. In: Resúmenes de lo 12º Congreso Latinoamericano de Pediatría- taller sobre imunizaciones; 2000 Dec; Montevideo, Uruguay; Montevideo: Asociación Latinoamericana de Pediatría; 2000. p. 26-7.
19. Daufenbach LZ, Carmo EH, Duarte EC, Campagna AS, Santos CAST. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006. *Epidemiol Serv Saude.* 2009 jan-mar;18(1):29-44.
20. Daufenbach LZ, Duarte EC, Carmo EH, Campagna AS, Santos CAST. Impacto da vacinação contra influenza na morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil. *Epidemiol Serv Saude.* 2014 jan-mar;23(1):9-20.
21. Ferrer ALM, Marcon SS, Santana RG. Hospital morbidity among elderly patients, before and after influenza vaccination in the state of Paraná. *Rev Lat Am Enferm.* 2008 Sep-Oct;16(5):832-7.
22. Francisco PMSB, Donalísio MR, Latorre MRDO. Internações por doenças respiratórias em idosos e a intervenção vacinal contra influenza no estado de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol.* 2004 jun;7(2):220-7.
23. Marcos AC, Pelissoni FD, Cunegundes KS, Abramczyk ML, Bellei NC, Sanches NA, et al. Pediatric hospital admissions from influenza A (H1N1) in Brazil: effects of the 2010 vaccination campaign. *Clinics.* 2012 Oct;67(10):1215-8.
24. Silvestre JA. O impacto da vacinação anti-influenza na população idosa. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, Cançado FA, Gorzoni ML, Rocha SM, editores. *Tratado de geriatria e gerontologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 569-73.
25. Dutra GF, Pereira AM, Brito ES, Pereira ECS, Santos CL, Gonçalves NE, et al. Temporal analysis of hospital admission and deaths by respiratory diseases among elderly people, Minas Gerais State, Brazil. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2010;13(1):121-32.
26. Façanha M. Influenza vaccination of individuals over the age of 60: impact on hospital admissions and deaths from respiratory and circulatory diseases in Fortaleza, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2005 Sep-Oct;31(5):415-20.
27. Silva BMP, Bispo DDC, Cardoso DNR, Rocha MTA, Ferreira MA, Barretto NSA, et al. Tendência da morbimortalidade por pneumonia na região metropolitana de Salvador- 1980 a 2004. *Rev Baiana Saude Publica.* 2006 jul-dez;30(2):294-308.
28. Alonso WJ, Viboud C, Simonsen L, Hirano EW, Daufenbach LZ, Miller MA. Seasonality of influenza in Brazil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. *Am J Epidemiol.* 2007 Jun;165(12):1434-42.
29. Mello WA, Paiva TM, Ishida MA, Benega MA, Santos MC, Vibboud C, et al. The dilemma of influenza vaccine recommendations when applied to the tropics: the Brazilian case examined under alternative scenarios. *Plos One.* 2009 Apr;4(4):e5095.
30. Moura FE, Perdigão AC, Siqueira MM. Seasonality of influenza in the tropics: a distinct pattern in

- Northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Jul;81(1):180-3.
31. Furtado MA, Silva RH, Zaia JE, Nascif IA Jr. Influência da vacinação contra influenza em idosos na epidemiologia da hospitalização por pneumonia. *Investigação.* 2011 out;11(2):17-23.
 32. Gutierrez EB, Li HY, Santos AC, Lopes MH. Effectiveness of influenza vaccination in elderly outpatients in Sao Paulo city, Brazil. *Rev Inst Med Trop.* 2001 Nov-Dec;43(6):317-20.
 33. Machado CM, Cardoso MR, Rocha IF, Boas LS, Dulle FL, Panutti CS. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Nov;36(10):897-900.
 34. Nakamura EY, Mello LM, Silva AS, Nunes AA. Prevalence of influenza and adherence to the anti-flu vaccination among elderly. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Dec;45(6):670-4.
 35. Prass L, Menezes HS, Abegg MP, Gomes MB, Souza WC, Cirino SLMB. Efetividade da vacina contra influenza em idosos em Porto Alegre. *Rev AMRIGS.* 2010 out-dez;54(4):388-92.
 36. Vilarino MA, Lopes MJ, Bueno AL, Brito MR. Influenza-vaccinated and non-vaccinated elderly: reported morbidity and sociodemographic aspects, Porto Alegre (RS, Brazil), 2004. *Cien Saude Coletiva.* 2010 Sep;15(6):2879-86.
 37. Araujo TME, Lino FS, Nascimento DJC, Costa FSR. Vacina contra influenza: conhecimentos, atitudes e práticas de idosos em Teresina. *Rev Bras Enferm.* 2007 jul-ago;60(4):439-43.
 38. Avelino-Silva VI, Avelino-Silva TJ, Miraglia JL, Miyaji KT, Jacob-Filho W, Lopes MH. Campaign, counseling and compliance with influenza vaccine among older persons. *Clinics.* 2011;66(12):2031-5.
 39. Cabral MHP. A campanha nacional de vacinação de idosos como estratégia de entrada do Programa de Saúde da Família em área programática de saúde do município do Rio de Janeiro-RJ: planejamento, implementação e execução. *Cad Saude Coletiva.* 2006 ju-set;14(3):425-34.
 40. Campos EC, Sudan LC, Mattos ED, Fidelis R. Factors associated with influenza vaccination among the elderly: a cross-sectional study in Cambé, Paraná State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2012 May;28(5):878-88.
 41. Cesar JA, Oliveira-Filho JA, Bess G, Cegiela R, Machado J, Gonçalves TS, et al. Perfil dos idosos residentes em dois municípios pobres das regiões Norte e Nordeste do Brasil: resultados de estudo transversal de base populacional. *Cad Saude Publica.* 2008 ago;24(8):1835-45.
 42. Dip RM, Cabrera MA. Influenza vaccination in non-institutionalized elderly: a population-based study in a medium-sized city in Southern Brazil. *Cad Saude Publica.* 2010 May;26(5):1035-44.
 43. Donalisio MR, Ruiz T, Cordeiro R. Factors associated with influenzavaccination among elderly persons in Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica.* 2006 Feb;40(1):115-9.
 44. Francisco PM, Donalisio MR, Barros MB, César CL, Carandina L, Goldbaum M. Factors associated with vaccination against influenza in the elderly. *Rev Panam Salud Publica.* 2006 Apr;19(4):259-64.
 45. Francisco PMSB, Donalísio MR, Barros MBA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Vacinação contra influenza em idosos por área de residência: prevalência e fatores associados. *Rev Bras Epidemiol.* 2006 jun;9(2):162-71.
 46. Francisco PM, Donalísio MR, Barros MB, Cesar CL, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à doença pulmonar em idosos. *Rev Saude Publica.* 2006 jun;40(3):428-35.
 47. Francisco PM, Barros MB, Cordeiro MR. Influenza vaccination among elders: prevalence, associated factors, and reasons for noncompliance in Campinas, São Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2011 Mar;27(3):417-26.
 48. Geronutti DA, Molina AC, Lima SA. Vacinação de idosos contra a influenza em um centro de saúde escola do interior do Estado de São Paulo. *Texto Contexto Enferm.* 2008 abr-jun;17(2):336-41.
 49. Kwong EWY, Pang SMC, Choi PP, Wong TKS. Influenza vaccine preference and uptake among older people in nine countries. *J Adv Nurs.* 2010 Oct;66(10):2297-308.
 50. Lima-Costa M. Fatores associados à vacinação contra gripe em idosos na região metropolitana de Belo Horizonte. *Rev Saude Publica.* 2008 fev;42(1):100-7.
 51. Santos BRL, Creutzberg M, Cardoso RFML, Lima SE, Gustavo AS, Viegas K, et al. Situação vacinal e associação com a qualidade de vida, a funcionalidade

- e a motivação para o autocuidado em idosos. *Rev Bras Epidemiol.* 2009 dez;12(4):533-40.
52. Bellei NC, Carraro E, Perosa AH, Benfica D, Granato CE. Influenza and rhinovirus infections among health-care workers. *Respirology.* 2007 Jan;12(1):100-3.
 53. Bellei NC, Carraro E, Perosa AH, Granato CE. Patterns of influenza infections among different risk groups in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007 Aug;11(4):399-402.
 54. Cavalcante RS, Jorge AM, Fortaleza CM. Predictors of adherence to influenza vaccination for healthcare workers from a teaching hospital: a study in the pre-pandemic era. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010 Nov-Dec;43(6):611-4.
 55. Silveira MB, Perez DA, Yamaguti A, Saraiva EZ, Borges MG, Moraes-Pinto MI. Immunization status of residents in pediatrics at the Federal University of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2011 Mar-Apr;53(2):73-6.
 56. Takayanagi IJ, Cardoso MR, Costa SF, Araya ME, Machado CM. Attitudes of health care workers to influenza vaccination: why are they not vaccinated? *Am J Infect Control.* 2007 Feb;35(1):56-61.
 57. Martins WA, Ribeiro MD, Oliveira LB, Barros LS, Jorge AC, Santos CM, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in heart failure: a little applied recommendation. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Mar;96(3):240-5.
 58. Kfourri RA, Richtmann R. Influenza vaccine in pregnant women: immunization coverage and associated factors. *Einstein.* 2013 Jan-Mar;11(1):53-7.
 59. Almeida DE, Teodoro AT, Radaeli RF. Transient oculomotor palsy after influenza vaccination: short report. *ISRN Neurol.* 2011;2011(ID849757):1-3.
 60. Barros SM, Carvalho JE. Shoenfeld's syndrome after pandemic influenza A/H1N1 vaccination. *Acta Reumatol Port.* 2011 Jan-Mar;36(1):65-8.
 61. Callado RB, Carneiro TGP, Parahyba CCC, Lima NA, Junior GBS, Daher FE. Rhabdomyolysis secondary to influenza A H1N1 vaccine resulting in acute kidney injury. *Travel Med Infect Dis.* 2013 Mar-Apr;11(2):130-3.
 62. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Queiroz E, Cardoso J, Werneck LC. Vasculitic neuropathy following influenza seasonal vaccination. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012 Feb;70(2):154-5.
 63. Marin LF, Abrahão A, Carvalho FA, Santos WA, Dallalba CC, Barcelos LB, et al. Guillain-Barré syndrome associated with H1N1 vaccination. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010 Dec;68(6):974-5.
 64. Mendes ME, Valladares Neto DC, Azevedo RA, Caramelli P. Narcolepsy after A/H1N1 vaccination. *Clinics.* 2012;67(1):77-8.
 65. Pimentel MI, Vasconcellos EC, Cerbino-Neto J. Henoch-Schönlein purpura following influenza A H1N1 vaccination. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011 Jul-Aug;44(4):531.
 66. Vieira MAC, Costa CH, Vieira CP, Cavalcanti MA, Ferreira-Filho SP. Transverse myelitis with Brown-Séquard syndrome after H1N1 immunization. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012 Jul;70(7):555.
 67. Couto CR, Pannuti CS, Paz JP Jr, Fink MCD, Machado AA, Marchi M, et al. Fighting misconceptions to improve compliance with Influenza vaccination among health care workers: an educational project. *Plos One.* 2012 Feb;7(2):e30670.
 68. Donalisio MR, Ramalheira RM, Cordeiro R. Eventos adversos após vacinação contra influenza em idosos, Distrito de Campinas, SP, 2000. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 jul-ago;36(4):467-71.
 69. Souza EP, Teixeira MS. Pandemic influenza A/H1N1 vaccination coverage, adverse reactions, and reasons for vaccine refusal among medical students in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2012 Mar-Apr;54(2):77-82.
 70. Aikawa NE, Campos LM, Goldenstein-Schainberg C, Saad CG, Ribeiro AC, Bueno C, et al. Effective seroconversion and safety following the pandemic influenza vaccination (anti-H1N1) in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(1):34-40.
 71. Shinjo SK, Moraes JC, Levy-Neto M, Aikawa NE, Ribeiro ACM, Schahin Saad CG, et al. Pandemic unadjuvanted influenza A (H1N1) vaccine in dermatomyositis and polymyositis: immunogenicity independent of therapy and no harmful effect in disease. *Vaccine.* 2012 Dec;31(1):202-6.
 72. Oliveira DS, Lara AN, Luiz AM, Miyaji KT, Sartori AM, Lopes MH. Spontaneous reporting of adverse events following pandemic influenza A (H1N1) immunization in a reference center in the State of São Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013 May-Jun;46(3):348-51.

73. Andrade GN, Pimenta AM, Silva DA, Madeira AM. Adverse events following vaccination against pandemic influenza A (H1N1) 2009 in children. *Cad Saude Publica*. 2012 Sep;28(9):1713-24.
74. Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JC, Miraglia J, et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2013 Jul;65(7):1121-7.
75. Miozzi R, Fuller R, Moraes JC, Ribeiro AC, Saad CG, Aikawa NE, et al. Immunogenicity of influenza H1N1 vaccination in mixed connective tissue disease: effect of disease and therapy. *Clinics*. 2013;68(2):129-33.
76. Cerbino-Neto J, Santos AT, Gouvea MI, Pedro RS, Ramos GV, Guaraldo L, et al. Comparison of adverse events following immunization with pandemic influenza A (H1N1)pdm09 vaccine with or without adjuvant among health professionals in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012 Nov;107(7):923-7.
77. Lopes MH, Mascheretti M, Franco MM, Vasconcelos R, Gutierrez EB. Occurrence of early adverse events after vaccination against influenza at a Brazilian reference center. *Clinics*. 2008 Feb;63(1):21-6.
78. Pereira TS, Freire AT, Braga AD, Pereira GW, Blatt CR, Borges AA. Study on the adverse effects and protective effects of influenza vaccine among elderly individuals vaccinated through the public system in the municipality of Tubarão, State of Santa Catarina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011 Jan-Feb;44(1):48-52.
79. Basta NE, Chao DL, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM Jr. Strategies for pandemic and seasonal influenza vaccination of schoolchildren in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009 Sep;170(6):679-86.
80. Malta DC, Moura L, Souza FM, Rocha FM, Fernandes RM. Doenças Crônicas não transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006. In: Ministério da Saúde (BR). Departamento de Análise de Situação de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
81. Maranhão AGK, Vasconcelos AMN, Aly CMC, Rabelo Neto DL, Porto DL, Oliveira H, et al. Como morrem os brasileiros: caracterização e distribuição geográfica dos óbitos no Brasil, 2000, 2005 e 2009. In: Ministério da Saúde (BR). *Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 51-78.
82. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis*. 2007 Oct;7(10):658-66.
83. Nichol KL. Challenges in evaluating influenza vaccine effectiveness and the mortality benefits controversy. *Vaccine*. 2009 Oct;27(45):6305-11.
84. Cunha SS, Camacho LAB, Santos AC, Dourado I. Influenza vaccination in Brazil: rationale and caveats. *Rev Saude Publica*. 2005 Feb;39(1):129-36.

Recebido em 27/11/2013
Aprovado em 17/07/2014