



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
“PROF. ALEXANDRE VRANJAC”
Divisão de Imunização

Informe Técnico

20ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza
23 de abril a 1 de junho de 2018
Dia “D” 12 de maio

1. Introdução

A influenza é uma infecção viral aguda que afeta o sistema respiratório. É de elevada transmissibilidade e distribuição global, com tendência a se disseminar facilmente em epidemias sazonais e também podendo causar pandemias. A transmissão ocorre por meio de secreções das vias respiratórias da pessoa contaminada ao falar, tossir, espirrar ou pelas mãos, que após contato com superfícies recém-contaminadas por secreções respiratórias pode levar o agente infeccioso direto a boca, olhos e nariz.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se a ocorrência de casos da influenza pode variar de leve a grave e até a morte. A hospitalização e a morte ocorrem principalmente entre os grupos de alto risco. Em todo o mundo, estima-se que epidemias anuais resultem em cerca de 3 a 5 milhões de casos de doença grave e cerca de 290.000 a 650.000 mortes.¹

A doença pode ser causada pelos vírus influenza A, B e C.^{2,3} Os vírus A e B apresentam maior importância clínica; estima-se que, em média, as cepas A causem 75% das infecções, mas em algumas temporadas, ocorre predomínio das cepas B.^{4,5,6}

Os tipos A e B sofrem frequentes mutações e são responsáveis pelas epidemias sazonais, também por doenças respiratórias com duração de quatro a seis semanas e que, frequentemente, são associadas com o aumento das taxas de hospitalização e morte por pneumonia, especialmente em pacientes que apresentam condições e fatores de risco. O vírus C raramente causa doença grave.²

A presença de imunidade prévia reduz as chances de infecção, mas a imunidade a um subtipo A ou linhagem B confere pouca ou nenhuma proteção contra novas variantes.^{2,7} Desta forma, em uma mesma temporada de influenza, podem ocorrer infecções por mais de um tipo ou subtipo de vírus influenza. Dependendo da virulência das cepas circulantes, o número de hospitalizações e mortes aumenta substancialmente, não apenas por infecção primária, mas também pelas infecções secundárias por bactérias.^{8,9}

A gravidade da doença é maior quando surgem cepas pandêmicas, para as quais a população tem pouca ou nenhuma imunidade.^{2,3,10,11} Estas cepas também podem causar altas taxas de hospitalizações e mortes durante algumas estações.^{12,13}

A transmissão ocorre principalmente através do contato com partículas eliminadas por pessoas infectadas ou mãos e objetos contaminados por secreções.^{2,3} É muito elevada em ambiente domiciliar, creches, escolas e em ambientes fechados ou semi fechados, dependendo não apenas da infectividade das cepas, mas também do número e intensidade dos contatos entre pessoas de diferentes faixas etárias.^{2,14} A transmissão também é elevada em aviões, navios e outros meios de transporte coletivo, onde são frequentemente registrados surtos de influenza A e B que acometem passageiros e tripulantes.^{15,16}

Estima-se que uma pessoa infectada seja capaz de transmitir o vírus para até dois contatos não imunes.¹⁷ As crianças com idade entre um e cinco anos são as principais fontes de transmissão dos vírus na família e na comunidade, sendo que podem eliminar os vírus por até três semanas. Outras importantes fontes de transmissão são os escolares (5-15 anos) e adultos.¹⁸ Indivíduos imunocomprometidos podem excretar os vírus influenza por períodos mais prolongados, até meses.¹⁴ Recentemente, comprovou-se que os vírus sobrevivem em diversas superfícies (madeira, aço e tecidos) por 8 a 48 horas.¹⁹

O uso do antiviral está indicado para todos os casos de síndrome respiratória aguda grave e casos de síndrome gripal com condições e fatores de risco para complicações, de acordo com o Protocolo de Tratamento de Influenza, do Ministério da Saúde de 2015. No caso de pacientes com síndrome gripal, sem condições e fatores de risco para complicações, a prescrição do fosfato de oseltamivir deve ser considerada baseada em julgamento clínico. Em todos os casos, o início do tratamento deve ser preferencialmente nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas. O antiviral apresenta benefícios mesmo se administrado após 48 horas do início dos sintomas.²⁰

A terapêutica precoce reduz tanto os sintomas quanto a ocorrência de complicações da infecção pelos vírus da influenza, em pacientes com condições e fatores de risco para complicações bem como naqueles com síndrome respiratória aguda grave.

1.1 Manifestações clínicas e grupos de risco para influenza

O período de incubação dos vírus influenza varia entre um e quatro dias. Os sinais e sintomas da doença são muito variáveis, podendo ocorrer desde a infecção assintomática, até formas graves.

A excreção viral nas secreções nasais usualmente surge 24 horas antes do início dos sintomas, dificultando a instituição de medidas profiláticas medicamentosas para a prevenção da doença. A excreção viral é máxima nos primeiros três dias após início dos sintomas, coincidindo com a piora clínica e aumento da temperatura.^{2,3,18}

A **síndrome gripal**, que se caracteriza pelo aparecimento súbito de febre, cefaleia, dores musculares (mialgia), tosse, dor de garganta e fadiga, é a manifestação mais comum. Nos casos mais graves, geralmente, existe dificuldade respiratória e há necessidade de hospitalização. Nesta situação, denominada Síndrome Respiratória Aguda Grave (**SRAG**), é obrigatória a notificação às autoridades de saúde.²⁰

Durante a época de maior circulação dos vírus, esses podem ser identificados em até 30% dos casos de síndrome gripal, a qual é a principal causa de consulta médica em serviços ambulatoriais e de aumento paralelo nas taxas de hospitalização por pneumonia, por isso, os registros de pneumonia e influenza são computados em conjunto.^{2,12-14,20}

Estudos realizados no Brasil também confirmam esses achados.²¹⁻²⁴ É interessante observar que a cepa do vírus influenza A(H1N1)pdm09 tem acometido predominantemente adultos (40-60 anos), a cepa A(H3N2) tem maior impacto em idosos e as cepas B em crianças,

adolescentes e adultos jovens. Entretanto, todas as cepas podem causar infecções graves e mortes em pessoas de qualquer faixa etária.²¹⁻³⁰

Embora a maioria das infecções por influenza tenha evolução autolimitada, a febre, em geral, é alta (38^oC a 40^oC), podendo desencadear convulsão febril em crianças e levar ao absenteísmo à escola e ao trabalho. A febre, em geral, dura 3 a 5 dias, mas a tosse e a fadiga podem se prolongar por duas semanas ou mais. Lactentes infectados pelos vírus influenza podem apresentar quadro semelhante à sepse. Infecções de mucosas, como otite e sinusite, e o agravamento de crises de asma e bronquite crônica são muito comuns.^{2, 14.}

Existem poucos estudos prospectivos sobre a importância da influenza. Em estudo realizado em 17 centros de oito países (Austrália, Sudeste Asiático e América Latina, incluindo o Brasil), a vigilância ativa de casos de síndrome gripal realizada entre fevereiro de 2010 e agosto de 2011 em 6.266 crianças com idade entre seis meses e 10 anos, revelou que 15,8% das infecções foram causadas por influenza.³¹

Em estudo prospectivo realizado por Heikkinen *et al* (2016) que incluiu 434 crianças menores de 13 anos de idade com influenza, 217 (50%) foram classificados como casos moderados ou graves e, neste grupo, 111 (51%) receberam uma prescrição de antibiótico vs. 5% dos casos classificados como leves. Os autores verificaram que 48% das crianças desenvolveram otite média e 16% infecção respiratória de vias aéreas inferiores. Para cada 100 crianças com influenza (leve, moderada ou grave), a taxa de absenteísmo dos pais ao trabalho foi de 135 (IC95% 109-161) dias e a taxa de absenteísmo à escola, de 233 (IC95% 204-261) dias.³²

A complicação da influenza que mais frequentemente leva à hospitalização e à morte é pneumonia, que pode ser causada pelo próprio vírus ou por infecção bacteriana. Dependendo da virulência das cepas circulantes, o número de hospitalizações e mortes aumenta substancialmente, não apenas por infecção primária, mas também devido às infecções secundárias por bactérias.^{2,3,9,14,20,25-30,33,34} Complicações cardíacas graves que levam à morte podem ser causadas por vírus A e B, independentemente da presença de pneumonia.^{30,34}

Em populações não vacinadas, a maioria das mortes por influenza sazonal é registrada em idosos.¹ Entretanto, as taxas de hospitalizações em crianças menores de cinco anos são tão elevadas quanto às observadas no grupo de idosos.^{2,3,9,10,14,35,36}

Em adultos, a maioria das complicações e mortes ocorre em pessoas portadoras de doenças de base, enquanto em crianças menores de cinco anos de idade, a maioria das hospitalizações e quase metade das mortes ocorrem em crianças previamente saudáveis, particularmente, no grupo menor de dois anos de idade.^{2,3,4, 14,21-24,28}

Segundo estudo realizado por Chaves SS *et. al* crianças menores de três meses de idade tiveram maior risco de hospitalizações por influenza que as crianças de três a 12 meses. A maioria das internações foi registrada em crianças previamente saudáveis (75%); destas, 10% foram internadas na UTI e 4% tiveram insuficiência respiratória. Essas proporções foram 2 a 3 vezes maiores em crianças com condições de alto risco (< três meses). Lactentes com menos de seis meses de idade tiveram risco 40% maior de serem hospitalizados em UTI em comparação com

bebês com idade entre 6 a 12 meses.³⁵ A vacinação de gestantes é considerada prioritária pela OMS, pois beneficia a mãe e o bebê, particularmente, os menores de seis meses de idade, que não podem receber a vacina.³⁶⁻⁴⁰

Frequentemente, a influenza causa exacerbação de doenças crônicas cardiovasculares, pulmonares (DPOC, asma), metabólicas (particularmente diabetes), pode desencadear infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, causar miocardite, pericardite, miosite, rabdomiólise e diversas manifestações neurológicas (convulsão, encefalite, síndrome de Guillain Barré). Durante o pico de atividade da influenza, existe nítido aumento das hospitalizações e mortes por doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral.^{1-3,14,36,41-43}

De acordo com o Centro de Controle de Doenças (CDC), as mortes causadas por infarto agudo do miocárdio, doença vascular e diabetes, não são contadas entre as mortes por Pneumonia e Influenza. Como a infecção viral prévia é fator de risco para essas mortes, o impacto da influenza certamente é subestimado.³ É importante destacar que as prevalências de doenças cardíacas, pulmonares, metabólicas e neoplásicas aumentam com a idade, que frequentemente existe associação de comorbidades e que os pacientes com doenças crônicas muitas vezes não são vacinados por não estarem cientes de sua condição de risco ou por falta de recomendação médica.⁴¹⁻⁵⁵

Os vírus influenza são os mais frequentemente identificados nos casos de síndrome gripal e também nos casos de SRAG, mas a infecção pode causar sintomas que se confundem com os encontrados em diversas outras infecções virais e bacterianas. Lactentes e idosos podem não apresentar febre quando infectados pela influenza. Embora pessoas infectadas pelos vírus apresentem com frequência comprometimento das vias aéreas superiores, com congestão nasal, rinorreia, tosse, rouquidão, as manifestações sistêmicas, como febre, mal-estar, mialgia são mais frequentes e a duração dos sintomas é maior do que a observada nas infecções por outros vírus causadores de infecções respiratórias agudas, como rinovírus e vírus sincicial respiratório.^{2,3,14}

Na ausência de realização de testes laboratoriais, não é possível afirmar com certeza qual a etiologia da síndrome gripal. Em estudo, realizado em crianças de El Salvador, o diagnóstico de influenza foi bastante comum em casos de suspeita de dengue, chegando a 40% no grupo que apresentava sintomas respiratórios.⁵⁶

A OMS estima que cerca de 1,2 bilhões de pessoas apresentam risco elevado para complicações da influenza: 385 milhões de idosos acima de 65 anos de idade, 140 milhões de crianças, e 700 milhões de crianças e adultos com doença crônica.¹

Em relação às gestantes, o risco de complicações é muito alto, principalmente no terceiro trimestre de gestação, mantendo-se elevado no primeiro mês após o parto.^{1-3,9,36-41,57} O Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP), do CDC (2011) assim como o Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI) do Ministério da Saúde e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam a vacinação contra a influenza para todas as gestantes na campanha. Durante a epidemia da influenza sazonal, pandemias anteriores e a pandemia pela influenza A (H1N1)pdm09, a gravidez colocou as mulheres saudáveis em risco aumentado para a morbidade e a mortalidade, reforçando a necessidade da vacinação.^{1,3,8,9}

A metanálise sobre risco da influenza para gestantes (até 2014) e os estudos ecológicos confirmaram a associação entre gravidez e risco de hospitalização e, em quatro de sete estudos, maior mortalidade entre gestantes com influenza, embora o risco de morte em gestantes e não gestantes não tenha sido aumentado.⁵⁸

As puérperas apresentam risco semelhante ou maior que as gestantes de ter complicações em decorrência da influenza. Mertz *et al* (2013)⁴¹ publicaram uma revisão sistemática e metanálise de 63.537 artigos sobre risco de complicações graves associadas à influenza e verificaram que a presença de qualquer fator de risco/comorbidade aumentou o risco de morte por influenza sazonal em 2,77 vezes quando a infecção foi causada pela cepa A(H1N1)pdm09 e em 2 vezes, quando a doença foi causada por outros vírus A ou B. As puérperas tiveram um risco de morte por influenza A(H1N1)pdm09 4,4 vezes maior. No Brasil, desde 2013, as puérperas, no período até 45 dias após o parto, foram incluídas no grupo alvo de vacinação.¹⁴

Os trabalhadores da saúde são mais expostos à influenza e estão incluídos nos grupos prioritários para vacinação não apenas para sua proteção individual e para manutenção dos serviços de assistência à saúde da população, mas também, para evitar a transmissão dos vírus, principalmente aos pacientes de alto risco.^{2,3,8,9,36,59-62}

Em estudo realizado entre profissionais de saúde com influenza confirmada, metade não apresentava febre. Oitenta por cento das transmissões ocorreu entre 24 horas antes e 24 horas após o início dos sintomas.⁶²

Os adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas e as populações privadas de liberdade e pessoas que vivem em ambientes aglomerados também estão expostas ao maior risco de contrair a infecção.^{63,64}

A vacinação de professores das escolas públicas e privadas, ação conjunta, do Ministério da Saúde (MS) e o Ministério da Educação (MEC) buscam esforços para a ampliação da oferta da vacina influenza para os professores. Esta ação tem como objetivo reduzir o risco da influenza para outras pessoas na escola.⁹³ A atividade do professor é fundamental e a vacinação contribuirá na redução do absenteísmo, e conseqüentemente, na melhoria da qualidade do ensino. A escola pode ser considerada como um local de alta contaminação seja pela aglomeração de pessoas ou pela proximidade das relações interpessoais.

1.2 Influenza e Vacinação

A vacinação contra influenza mostra-se como uma das medidas mais efetivas para a prevenção da influenza grave e de suas complicações.^{2,3,6,7,12} Existem diversas vacinas contra a influenza que diferem quanto à sua composição (tipo e quantidade de antígenos, presença de adjuvantes e conservantes) e que podem ter diferentes indicações, de acordo com faixa etária.^{1-3,6,36,65,66} As vacinas utilizadas nas campanhas nacionais de vacinação contra a influenza do PNI são vacinas trivalentes que contêm os antígenos purificados de duas cepas do tipo A e uma B, sem adição de adjuvantes e sua composição é determinada pela OMS para o hemisfério sul, de acordo com as informações da vigilância epidemiológica.^{6,14,67}

As vacinas inativadas contra influenza são bastante seguras. A dor local é o evento adverso mais comum nos vacinados em comparação com os que receberam placebo, não sendo encontradas evidências de que as vacinas atualmente em uso causem eventos sistêmicos graves, como febre alta ou Síndrome de Guillain-Barré (SGB).^{2,3,36,68-70}

As estratégias de vacinação no Brasil, a inclusão de novas vacinas no PNI e o estabelecimento de grupos populacionais a serem cobertos são decisões respaldadas em bases técnicas, científicas e logísticas, evidência epidemiológica, eficácia e segurança do produto, somados a garantia da sustentabilidade da estratégia adotada para a vacinação.

Esta ação tem contribuído na redução da mortalidade em indivíduos portadores de doenças crônicas, tais como: doença cardiovascular; Acidente Vascular Cerebral (AVC); doenças renais, diabetes, pneumonias, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); dentre outras. Entre as possíveis condições de risco para a ocorrência de complicações por influenza, a presença de pelo menos uma comorbidade foi mais frequente entre os acometidos.^{14,21-24,43}

Alguns estudos demonstram que a vacinação pode reduzir entre 32% a 45% o número de hospitalizações por pneumonias, de 39% a 75% a mortalidade global e em, aproximadamente, 50% nas doenças relacionadas à influenza.^{1-3,36,71,72}

Em recente meta-análise verificou-se que a vacinação de idosos reduziu as taxas de influenza de 6% para 2,4% (RR=0,42;95%CI: 0,27-0,66) e as taxas de síndrome gripal, de 6% para 3,5% (RR=0,59;95%CI: 0,47-0,73) em comparação com placebo. Estima-se que 30 idosos deveriam ser vacinados para evitar um episódio de influenza e 42 para prevenir um episódio de síndrome gripal.⁷³

A proteção oferecida pelas vacinas influenza em grupos de risco pode ser mais baixa em comparação com a observada em adultos jovens e saudáveis.³⁶ As controvérsias sobre a proteção conferida pelas vacinas influenza em idosos, lactentes e portadores de algumas comorbidades se devem a diversos fatores de confusão nos estudos analisados em diversas metanálises: realização dos estudos em populações diversas, prevalência de diferentes patologias, critérios para confirmação dos casos e uso de diferentes vacinas. Além disso, em muitos estudos não são levados em conta alguns fatores como sazonalidade, necessidade de avaliar a proteção duas semanas após a administração da vacina, necessidade de duas doses para imunizar crianças na primovacinação e similaridade entre as cepas circulantes e as cepas incluídas nas vacinas.^{2,3,30,36,65,71-80}

Apesar de todas essas controvérsias, as políticas de vacinação contra influenza devem ser mantidas, lembrando-se que a vacinação embora não confira proteção completa nem proteção contra todas as causas de morte, previne aproximadamente 30% dos casos fatais e não fatais em idosos, independentemente da etiologia, 40% dos casos de síndrome gripal e 50 a 70% das mortes em que o vírus influenza foi identificado em laboratório.⁷¹ A vacinação contra influenza, mesmo quando a eficácia é reduzida, pode impedir milhares de internações.⁸¹ Adicionalmente, existem evidências de que a vacinação reduz em pelo menos dois dias o tempo de hospitalização, um benefício substancial tanto do ponto de vista individual, como para a sociedade.⁸²

Casado *et al* (2016), em um estudo realizado em 19 hospitais da Espanha, verificou que a vacinação de idosos (>65 anos) contra influenza reduziu em 43% o risco de influenza grave (definida como admissão a unidade de cuidados intensivos, morte no hospital ou dentro de 30 dias após admissão) no grupo vacinado em comparação com os não vacinados.⁸³

Diversos estudos publicados comprovaram que a vacinação da gestante propicia benefícios à mãe e ao recém-nascido, reduzindo substancialmente a morbidade e risco de hospitalização em bebês de mães vacinadas durante a gestação nos primeiros seis meses de vida. Além disso, a análise das informações sobre vacinação de gestantes e mulheres que amamentam, independentemente do trimestre em que a vacina foi administrada, mostrou-se segura para a mãe e o bebê.^{36-39,57,84}

Os desafios para proteger grupos de alto risco para complicações da influenza são enormes, devendo-se levar em conta que a proteção é mais baixa nos extremos de idade, como lactentes e idosos, e em imunocomprometidos. Além disso, muitos portadores de doenças crônicas não estão cientes de sua condição ou não fazem tratamento regular, por isso deixam de ser vacinados. Apesar disso, a vacina influenza propicia benefícios aos vacinados e seus contatos, reduzindo dramaticamente número de casos graves, hospitalizações e mortes, mesmo entre os grupos mais vulneráveis que apresentam menor resposta à vacina.^{1-3,8-10,36,71-77,81}

No Brasil, a partir da introdução da vacina para crianças de seis meses a menores de cinco anos de idade, em gestantes e puérperas, observou-se redução no percentual de casos graves de influenza nesses grupos, em comparação com o ocorrido durante a pandemia de 2009.¹⁴ A ampliação da vacinação de crianças tem se mostrado uma das medidas mais eficientes para reduzir a carga da doença nos grupos vacinados e também na comunidade, tendo em vista que as crianças são as principais transmissoras do vírus.^{14,85-87} Estudo realizado em 800 escolas de Arkansas (EUA), sendo 58% até sétimo ano, entre 2012 e 2013, revelou que 10% de aumento nas coberturas da vacina em crianças foram associados com redução substancial no absenteísmo às escolas.⁸⁸

As doenças crônicas mais frequentemente associadas à influenza nos EUA em 2013/2014 foram: doenças respiratórias crônicas, incluindo asma (17%), doenças cardiovasculares (10%) e diabetes (9%).⁸⁹ Apesar das limitadas informações no nosso país sobre a prevalência de comorbidades em pessoas com influenza, essas doenças são também as mais frequentemente identificadas nos casos hospitalizados em unidades de cuidados intensivos por SRAG e mortes por influenza no Brasil.²¹⁻²⁴

Desde 2013 vem sendo ampliada a vacinação de indivíduos com comorbidades. A vacinação nos indivíduos portadores de doença de base é fundamental, mas, apesar do aumento da disponibilização da vacina para estes grupos, muitos indivíduos com doenças crônicas não são vacinados. Nos últimos dois anos, a maioria das mortes confirmadas por influenza foi registrada em pessoas da faixa etária entre 40 e 60 anos de idade; mais da metade eram portadoras de comorbidades não vacinadas e que receberam tardiamente tratamento antiviral.²¹⁻²⁴

Recentes revisões sobre o impacto da vacinação em portadores de doenças cardíacas,^{42,43,90} diabéticos,^{46-50,54,91} e pacientes com doença renal crônica⁵³ também indicam que a vacinação foi capaz de reduzir o número de hospitalizações e mortes.

Clar *et al.* (2015) em metanálise dos estudos que avaliaram o impacto da vacinação contra influenza na prevenção de eventos cardiovasculares concluíram que a vacinação reduziu o risco de mortes por eventos cardiovasculares em 55% (RR 0,45 IC95% 0,26-0,76).⁴³

O diabetes é a doença metabólica mais comum e sua incidência tem aumentado dramaticamente nos últimos anos. Embora a incidência de diabetes aumente com a idade, estima-se que, aproximadamente 60% dos diabéticos têm menos de 60 anos de idade.⁴⁸ A prevalência do diabetes também aumenta com a idade. Ressalta-se que, entre 2013 e 2016, foram confirmadas 602 mortes por influenza em pessoas menores de 60 anos, com diabetes no Brasil.²¹⁻²⁴

Como descrevem Wang *et al* (2013)⁴⁹ a vacina influenza foi associada com reduzido risco de morbidade, hospitalização, admissões em unidade de cuidados intensivos e mortes em idosos com diabetes, além de reduzir os gastos com essa doença. Também, Lau *et al* (2013)⁴⁶ avaliaram a efetividade da vacina influenza em adultos canadenses em idade de trabalho e concluíram que vacinação reduziu em 43% a incidência de pneumonia e influenza em comparação com o grupo não vacinado e em 28% a incidência de hospitalização por todas as causas. Renschmidt *et al* (2015)⁹⁰ revisaram 1.444 artigos, 11 estudos observacionais com 170.924 participantes, verificaram que em diabéticos em idade economicamente ativa (18 a 64 anos) a vacinação contra influenza reduziu as hospitalizações por todas as causas em 58% e hospitalizações por influenza ou pneumonia em 43%, e em idosos, reduziu a mortalidade por todas as causas em 38% e hospitalizações por todas as causas em 23%, hospitalizações por pneumonia ou influenza em 45%.⁹²

Estudo realizado no Reino Unido, de 2003 a 2010, incluindo 623.591 pessoas-ano em 7 anos de observação, demonstrou que a vacinação de portadores de diabetes do tipo 2 reduziu as taxas de admissão ao hospital por eventos cardiovasculares.⁹³

No Brasil em 2017 foram vacinados 1,3 milhões de diabéticos com a vacina influenza durante as campanhas de vacinação⁹⁴, sendo necessário estimular a vacinação desse grupo.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma das comorbidades mais frequentemente identificadas em adultos. Estima-se que afete aproximadamente 8% dos adultos, mas sua incidência é maior entre fumantes, ex-fumantes e pessoas com mais de 40 anos de idade. Nos pacientes com DPOC a vacinação contra influenza reduz as hospitalizações e consultas médicas por influenza.^{51,52,95}

Entre as pessoas jovens com imunocomprometimento, se destaca a infecção por HIV. Em metanálise realizada em 2011 verificou-se que a eficácia geral da vacina influenza no grupo de pessoas infectadas por HIV foi de 67%, sendo mais elevada em adultos (18 e 55 anos de idade) em comparação com lactentes (6 a 24 meses). Mesmo assim, neste grupo, a eficácia foi de 66%.⁵⁴

Diante deste contexto, para o ano de 2018, a meta é vacinar 90% da população das crianças de seis meses a menores de cinco anos de idade (quatro anos, 11 meses e 29 dias), das gestantes, das puérperas, dos povos indígenas, das pessoas com 60 anos de idade e mais, dos trabalhadores de saúde e dos professores. Vale reforçar que nos grupos a seguir serão monitoradas as doses administradas: pessoas portadoras de comorbidades, adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas, população privada de liberdade e funcionários do sistema prisional.

2. Campanha de vacinação contra influenza

2.1. Desempenho das campanhas de vacinação contra influenza no período de 1999 a 2017

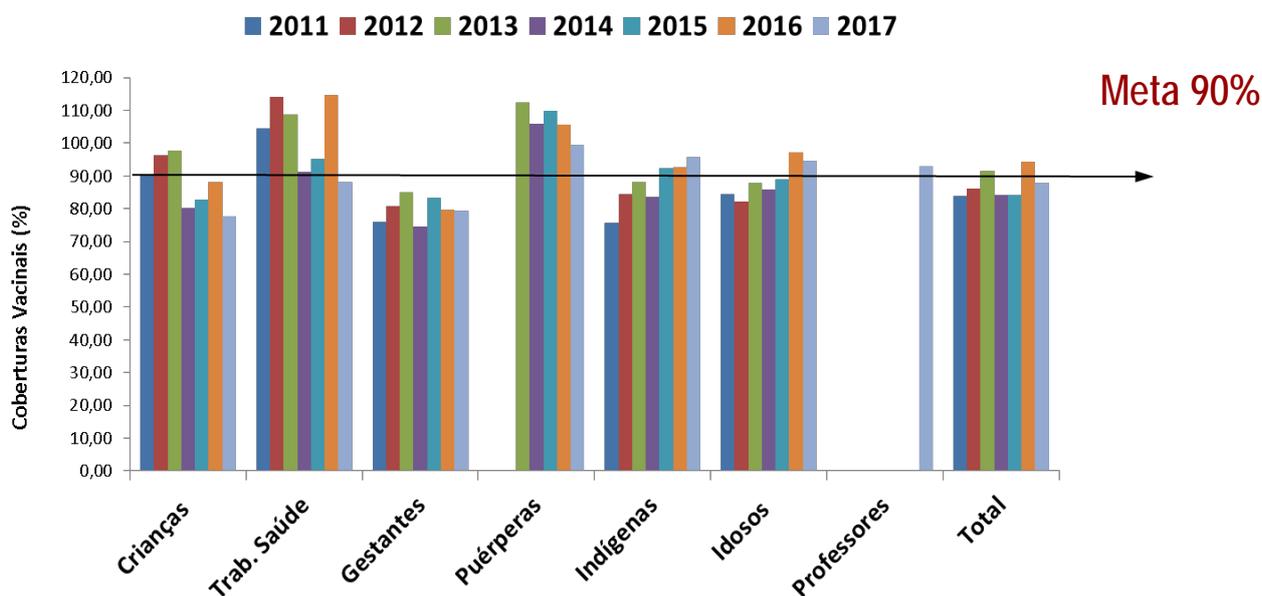
No período de 1999 a 2010, a vacinação contra a influenza sazonal estava disponível apenas para idosos e alguns grupos de risco. A partir de 2011 novos grupos populacionais foram beneficiados com a vacina, aumentando de forma significativa o quantitativo de doses administradas. As doses aplicadas nos idosos elevaram-se de 7,5 milhões em 1999 para 19,7 milhões em 2017, com conseqüente aumento das coberturas vacinais que oscilaram entre 88,17% e 110,43%, no mesmo período, devido ao crescimento populacional deste grupo etário e da melhor adesão desta população à vacinação. Foram incluídos para vacinação, em 2017, os professores das escolas públicas e privadas.

A partir de 2017 a meta foi de vacinar, pelo menos, 90% dos grupos elegíveis para a vacinação. A nível nacional houve alcance da meta apenas nos grupos populacionais prioritários das puérperas, indígenas, idosos e professores. As coberturas vacinais alcançaram ou superaram a meta de 80% preconizada nos anos anteriores, na maioria dos grupos elegíveis (Figura 1). A Região Sul apresentou a maior cobertura vacinal na Campanha contra Influenza, com 89,59% de Cobertura Vacinal, seguida da região Sudeste. Apenas os Estados do Amapá, Pernambuco, Alagoas, Paraná, Amazonas, Goiás, Espírito Santo, Minas Gerais, Maranhão, e o Distrito Federal atingiram a meta de cobertura vacinal na Campanha contra Influenza.

Observa-se a dificuldade das Unidades Federadas em conseguir alcançar a meta de 90% nos grupos populacionais prioritários. Apenas 10 Unidades Federadas atingiram a meta pactuada. 14 Unidades Federadas com cobertura vacinal entre 80 e 89 %. 03 Unidades Federadas com cobertura vacinal abaixo de 80%. Do total de municípios brasileiros (5.570) apenas 3.430 (61,6%) atingiram a meta da cobertura vacinal. Os demais tiveram o seguinte desempenho: 03 (0,1%) municípios com cobertura vacinal abaixo de 49,99% e 2.137 (38,4%) municípios com cobertura vacinal entre 50 e 89,99%.

Em 2017, as 27 Unidades Federadas apresentaram um maior número de doses aplicadas em população que não foi alvo da Campanha em relação ao número de doses aplicadas na mesma população no ano de 2016. Houve um aumento de 600% de doses aplicadas em população que não era alvo ao considerar o ano de 2016. Em 02.06.2017 foi veiculada a orientação do Ministério da Saúde para que o estoque de doses disponíveis nas salas de imunizações deveria ser aplicado em toda população interessada em tomar a vacina independente de integrar ou não a população alvo da Campanha. Na população que não era alvo da Campanha foram aplicadas 4.815.162 doses.

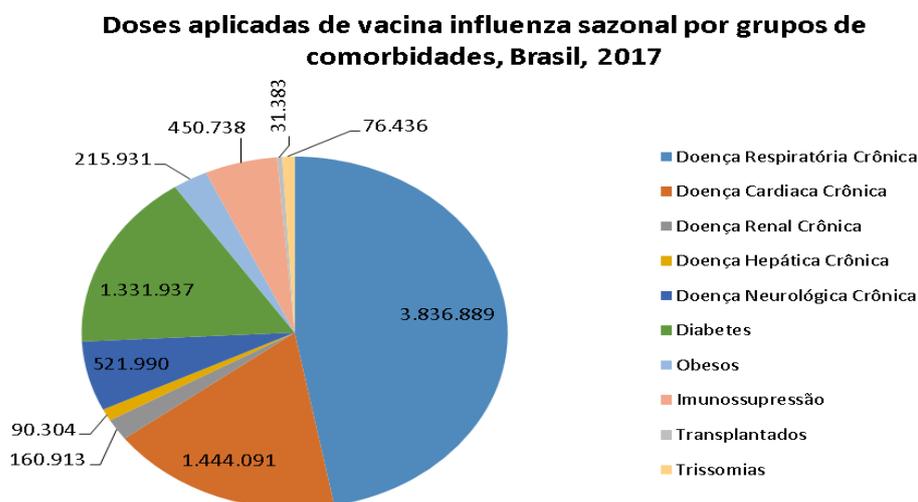
Figura 1. Coberturas vacinais da vacina influenza sazonal por grupos prioritários e ano. Brasil, 2011 a 2017



Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS

Na campanha contra influenza sazonal em 2017 foi registrado um total de 53,4 milhões de doses, em todos os grupos alvos. Em relação aos grupos com comorbidades, foram registrados 8,1 milhões de doses, correspondendo a 15,25% do total da campanha. Destacaram-se os grupos com doença respiratória crônica (47,01% do total com comorbidades), doença cardíaca crônica (17,69%) e diabetes (16,32%) (Figura 2).

Figura 2. Número e percentual de doses aplicadas da vacina influenza por grupos de comorbidades. Brasil, 2017



Quanto aos grupos privados de liberdade e, adolescentes e jovens sob medidas socioeducativas, estimados em 680.180 pessoas, além dos funcionários do sistema prisional, calculados em 100.784 funcionários, correspondem a um total de 780.964 pessoas que deveriam receber a vacina influenza, em 2017. Em relação ao ano de 2016 houve um aumento médio de 10 mil doses aplicadas nos grupos prioritários na população privada de liberdade, bem como nos funcionários do sistema prisional.

É importante que na campanha de 2018, os Estados e Municípios busquem estratégias para aumentar e manter os elevados níveis de coberturas vacinais alcançados em 2017 para os grupos prioritários, em especial naqueles que ficaram abaixo de 90%, considerando os benefícios que a vacina pode trazer para essa população.

3. Vigilância Laboratorial e Epidemiológica

No Brasil, a rede de laboratórios de referência para vírus respiratórios é composta de três (03) laboratórios credenciados junto à OMS como centros de referência para influenza (NIC - Nacional Influenza Center), os quais fazem parte da rede global de vigilância da influenza. Entre estes laboratórios há um laboratório de referência nacional, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no Rio de Janeiro, e dois laboratórios de referência regional: o Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo, e o Instituto Evandro Chagas (IEC), em Belém.

Os Laboratórios de Referência para vírus respiratórios são responsáveis por realizar o controle de qualidade das amostras encaminhadas pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) de cada estado e dar suporte aos que ainda não realizam diagnóstico por biologia molecular. Os Laboratórios de Referência são também responsáveis pelas análises complementares dos vírus influenza, para conhecimento detalhado dos vírus circulantes no país a cada ano. Além disto, estão capacitados a realizar os testes para averiguar o desenvolvimento de resistência viral aos antivirais utilizados no país.

3.1. Sistema de vigilância sentinela de influenza

O Sistema de Vigilância Sentinela de Influenza foi implantado em 2000 e a partir do ano de 2011, o Ministério da Saúde (MS) iniciou o desenvolvimento de atividades para fortalecer a vigilância de influenza com o objetivo de conhecer, de maneira mais detalhada e representativa, o comportamento epidemiológico dos vírus influenza e outros vírus respiratórios circulantes, dentro da diversidade climática e geográfica do Brasil. O Ministério da Saúde, através da publicação de portaria, propôs a ampliação da vigilância de influenza com o modelo baseado em sítios sentinelas, tanto para SG, quanto para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e com critérios epidemiológicos definidos.

A rede sentinela em influenza é composta por unidades de saúde definidas pelos gestores e técnicos dos municípios, estados e Distrito Federal, sendo habilitadas por processo de pactuação

no respectivo Colegiado de Gestão. A normativa referente a vigilância de Influenza está vigente por meio da Portaria de Consolidação de 28 setembro de 2017 (PRC nº 5 e 6) que mantém as orientações técnicas e os repasses financeiros para os serviços sentinela da influenza, revogando todas as portarias anteriores.

Atualmente o Sistema de Vigilância Sentinela de Influenza conta com a organização de 252 Unidades Sentinelas, sendo 140 de SG; 112 de SRAG em UTI; e 17 sentinelas mistas de ambos os tipos.

3.2. Sistema de vigilância universal de influenza

Além do monitoramento de casos pelas unidades sentinelas, a vigilância da influenza também realiza notificação universal dos casos graves (SRAG), através do sistema SINAN Influenza Web. No período que compreende as Semanas Epidemiológicas (SE) 01 a 52 de 2017, ou seja, casos com início de sintomas de 01/01/2017 a 30/12/2017. Foram notificados 22.499 casos de SRAG, sendo 18.036 (80,2%) com amostra processada. Destas, 14,9% (2.691/18.036) foram classificadas como SRAG por influenza e 21,3% (3.841/18.036) como outros vírus respiratórios. Dentre os casos de influenza 48 (1,8%) eram influenza A(H1N1)pdm09, 243 (9,0%) influenza A não subtipado, 734 (27,3%) influenza B e 1.666 (61,9%) influenza A(H3N2).

Os casos de SRAG por influenza apresentaram uma mediana de idade de 44 anos, variando de 0 a 107 anos. Em relação à distribuição geográfica, a região Sudeste registrou o maior número de casos de SRAG por influenza 49,1% (1.321/2.691).

Até a SE 52 de 2017 foram notificados 3.277 óbitos por SRAG, o que corresponde a 14,6% (3.277/22.499) do total de casos. Do total de óbitos notificados, 498 (15,2%) foram confirmados para vírus influenza, sendo 12 (2,4%) decorrentes de influenza A(H1N1)pdm09, 55 (11,0%) influenza A não subtipado, 154 (30,9%) por influenza B e 277 (55,6%) influenza A(H3N2). O estado com maior número de óbitos por influenza é São Paulo, com 38,6% (192/498), em relação ao país.

Entre os óbitos por influenza, a mediana da idade foi de 61 anos, variando de 0 a 98 anos. A taxa de mortalidade por influenza no Brasil está em 0,24/100.000 habitantes. Dos 498 indivíduos que foram a óbito por influenza, 393 (78,9%) apresentaram pelo menos um fator de risco para complicação, com destaque para Adultos \geq 60 anos, Cardiopatas, Pneumopatas, Diabéticos, e outros. Além disso, 343 (68,9%) fizeram uso de antiviral, com mediana de 4 dias entre os primeiros sintomas e o início do tratamento, variando de 0 a 32 dias. Recomenda-se iniciar o tratamento nas primeiras 48 horas.

4. A Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza para o ano de 2018

A Campanha Nacional de Vacinação será realizada com definição de grupos prioritários para receber a vacina.

4.1. Objetivos

Reduzir as complicações, as internações e a mortalidade decorrentes das infecções pelo vírus da influenza, na população alvo para a vacinação.

4.2 Grupos prioritários para a vacinação:

- ✓ **Crianças de seis meses a menores de cinco anos:** todas as crianças que receberam uma ou duas doses da vacina influenza sazonal em 2017, devem receber apenas uma dose em 2018. Também deve ser considerado o esquema de duas doses para as crianças de seis meses a menores de nove anos de idade que serão vacinadas pela primeira vez, devendo-se agendar a segunda dose para 30 dias após a 1ª dose.
- ✓ **Gestantes:** todas as gestantes em qualquer idade gestacional. Para o planejamento da ação, torna-se oportuno a identificação, localização e o encaminhamento dessas para a vacinação nas áreas adstritas sob responsabilidade de cada serviço de saúde dos municípios. Para este grupo não haverá exigência quanto à comprovação da situação gestacional, sendo suficiente para a vacinação que a própria mulher afirme o seu estado de gravidez.
- ✓ **Puérperas:** todas as mulheres no período até 45 dias após o parto estão incluídas no grupo alvo de vacinação. Para isso, deverão apresentar documento que comprove a gestação (certidão de nascimento, cartão da gestante, documento do hospital onde ocorreu o parto, entre outros) durante o período de vacinação.
- ✓ **Trabalhador de Saúde:** todos os trabalhadores de saúde dos serviços **públicos e privados, nos diferentes níveis de complexidade.**
- ✓ **Professores:** todos os professores das escolas públicas e privadas.
- ✓ **Povos indígenas:** toda população indígena, a partir dos seis meses de idade. A programação de rotina é articulada entre o PNI e a Secretaria de Atenção a Saúde Indígena (SESAI).
- ✓ **Indivíduos com 60 anos ou mais de idade** deverão receber a vacina influenza.

- ✓ **Adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas** deverão receber a vacina influenza.

- ✓ **População privada de liberdade e funcionários do sistema prisional:** o planejamento e operacionalização da vacinação nos estabelecimentos penais deverão ser articulados com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e Secretarias Estaduais de Justiça (Secretarias Estaduais de Segurança Pública ou correlatos), conforme **Plano Nacional de Saúde no Sistema Penitenciário, 2.ª edição/ Brasília–DF 2005 e a NOTA TÉCNICA 121 SISPE/DAPES/SAS – PNI/SVS/MS – DEPEN/MJ** de 01 de agosto de 2011 e Portaria Interministerial nº 1, de 2 de janeiro de 2014 que institui a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional (PNAISP) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

- ✓ **Pessoas portadoras de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais** independe da idade, **(conforme indicação do Ministério da Saúde em conjunto com sociedades científicas)**, (Figura 3).

A vacinação deste grupo deve ser realizada em todos os postos de vacinação. No entanto, **mantém-se a necessidade de prescrição médica especificando o motivo da indicação da vacina, que deverá ser apresentada no ato da vacinação.**

Pacientes já cadastrados em programas de controle das doenças crônicas do Sistema Único de Saúde (SUS) devem se dirigir aos postos que estão cadastrados para receberem a vacina. Caso no local de atendimento onde são atendidos regularmente não tenha um posto de vacinação, devem buscar a prescrição médica na próxima consulta que estiver agendada, visando garantir esse documento com antecedência, para evitar filas no período da vacinação.

Pacientes que são atendidos na rede privada ou conveniada, também devem buscar a prescrição médica com antecedência, junto ao seu médico assistente, devendo apresentá-la nos postos de vacinação durante a realização da campanha de vacinação.

Figura 3. Categorias de risco clínico com indicação da vacina influenza sazonal. Brasil 2018.

| Categoria de risco clínico | Indicações |
|-----------------------------------|--|
| Doença respiratória crônica | Asma em uso de corticóide inalatório ou sistêmico (Moderada ou Grave); DPOC; Bronquiectasia; Fibrose Cística; Doenças Intersticiais do pulmão; Displasia broncopulmonar; Hipertensão Arterial Pulmonar; Crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade. |
| Doença cardíaca crônica | Doença cardíaca congênita; Hipertensão arterial sistêmica com comorbidade; Doença cardíaca isquêmica; Insuficiência cardíaca. |
| Doença renal crônica | Doença renal nos estágios 3,4 e 5; Síndrome nefrótica; Paciente em diálise. |
| Doença hepática crônica | Atresia biliar; Hepatites crônicas; Cirrose. |
| Doença neurológica crônica | Condições em que a função respiratória pode estar comprometida pela doença neurológica; Considerar as necessidades clínicas individuais dos pacientes incluindo: AVC, Indivíduos com paralisia cerebral, esclerose múltipla, e condições similares; Doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso ou muscular; Deficiência neurológica grave. |
| Diabetes | Diabetes Mellitus tipo I e tipo II em uso de medicamentos. |
| Imunossupressão | Imunodeficiência congênita ou adquirida Imunossupressão por doenças ou medicamentos |
| Obesos | Obesidade grau III. |
| Transplantados | Órgãos sólidos; Medula óssea. |
| Portadores de trissomias | Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Wakany, dentre outras trissomias. |

Fonte: Ministério da Saúde

4.3. Meta

Em 2018, a meta passa a ser vacinar, pelo menos, 90% de cada um dos grupos prioritários: trabalhadores de saúde, povos indígenas, crianças na faixa etária de seis meses a menores de cinco anos (4 anos 11 meses e 29 dias), gestantes em qualquer idade gestacional, puérperas, indivíduos com 60 anos ou mais de idade.

Para as pessoas portadoras de doenças crônicas e outras categorias de risco clínico, população privada de liberdade, funcionários do sistema prisional e professores será avaliado o número de doses aplicadas no período da campanha (Figura 3)

A estimativa total é que serão vacinadas mais de 54,4 milhões de pessoas (Tabela 1).

Estimativa populacional para a Campanha Nacional de vacinação contra Influenza - 2018

| Estado | Crianças (6m a <2a) | Crianças (2 a 4 anos) | Trabalhadores de Saúde | Gestantes | Puerperas | Indigenas | Idosos | Comorbidades | Professores | Privados de liberdade/ Adolescentes e jovens sob medida socioeducativa | Funcionários do Sistema Prisional | Total Geral |
|---------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------|----------------|----------------|-------------------|------------------|------------------|--|-----------------------------------|-------------------|
| RONDONIA | 39.878 | 78.401 | 36.986 | 19.939 | 3.275 | 12.314 | 114.247 | 54.537 | 15955 | 10.818 | 3.255 | 389.605 |
| ACRE | 23.607 | 47.838 | 16.701 | 11.805 | 1.939 | 20.461 | 48.514 | 29.208 | 8790 | 6.946 | 1.597 | 217.406 |
| AMAZONAS | 114.545 | 228.553 | 84.231 | 57.274 | 9.416 | 174.743 | 216.699 | 89.567 | 43520 | 6.865 | 1.984 | 1.027.397 |
| RORAIMA | 16.656 | 29.561 | 13.256 | 8.329 | 1.368 | 67.269 | 25.702 | 11.305 | 4712 | 2.557 | 525 | 181.240 |
| PARÁ | 206.305 | 457.006 | 135.221 | 103.149 | 16.957 | 34.403 | 549.470 | 263.443 | 86.200 | 19.114 | 3.882 | 1.875.150 |
| AMAPÁ | 23.271 | 43.193 | 16.666 | 11.637 | 1.910 | 8.846 | 35.752 | 21.842 | 9717 | 3.461 | 1.260 | 177.555 |
| TOCANTINS | 35.834 | 75.181 | 29.873 | 17.920 | 2.939 | 14.014 | 119.856 | 51.779 | 16762 | 4.035 | 1.374 | 369.567 |
| NORTE | 460.096 | 959.733 | 332.934 | 230.053 | 37.804 | 332.050 | 1.110.240 | 521.681 | 185.656 | 53.796 | 13.877 | 4.237.920 |
| MARANHÃO | 165.618 | 388.662 | 128.107 | 82.817 | 13.607 | 34.388 | 579.919 | 196.593 | 84175 | 12.014 | 3.624 | 1.689.524 |
| PIAUI | 70.546 | 150.370 | 50.825 | 35.275 | 5.798 | - | 336.029 | 112.268 | 40433 | 5.306 | 1.155 | 808.005 |
| CEARÁ | 189.173 | 383.098 | 159.438 | 94.584 | 15.550 | 25.977 | 924.727 | 348.509 | 111408 | 30.699 | 3.417 | 2.286.580 |
| RIO GRANDE DO NORTE | 68.061 | 143.510 | 71.473 | 34.039 | 5.594 | 2.447 | 348.688 | 155.581 | 39426 | 9.141 | 1.470 | 879.430 |
| PARAÍBA | 84.182 | 176.803 | 90.127 | 42.094 | 6.913 | 13.731 | 456.717 | 142.332 | 40169 | 14.232 | 2.415 | 1.069.715 |
| PERNAMBUCO | 196.123 | 413.463 | 185.918 | 98.056 | 16.112 | 37.687 | 951.169 | 356.608 | 107.888 | 33.791 | 2.546 | 2.399.361 |
| ALAGOAS | 72.277 | 165.224 | 71.025 | 36.135 | 5.937 | 11.658 | 280.517 | 101.161 | 38616 | 4.098 | 1.260 | 787.908 |
| SERGIPE | 48.345 | 101.177 | 43.812 | 24.169 | 3.970 | 371 | 189.592 | 71.772 | 21240 | 5.675 | 1.402 | 511.525 |
| BAHIA | 298.565 | 650.387 | 296.321 | 149.282 | 24.530 | 29.684 | 1.463.931 | 559.351 | 152727 | 19.569 | 4.305 | 3.648.652 |
| NORDESTE | 1.192.890 | 2.572.694 | 1.097.046 | 596.451 | 98.011 | 155.943 | 5.531.289 | 2.044.175 | 636.082 | 134.525 | 21.594 | 14.080.700 |
| MINAS GERAIS | 380.430 | 773.825 | 436.382 | 190.226 | 31.249 | 12.354 | 2.337.624 | 1.102.925 | 249222 | 78.248 | 1.164 | 5.593.649 |
| ESPIRITO SANTO | 80.134 | 148.423 | 96.574 | 40.067 | 6.584 | 4.098 | 370.769 | 149.352 | 40044 | 22.971 | 4.916 | 963.932 |
| RIO DE JANEIRO | 328.609 | 592.798 | 426.672 | 164.301 | 27.012 | 672 | 2.110.043 | 686.994 | 153.697 | 55.107 | 6.418 | 4.552.323 |
| SÃO PAULO | 900.451 | 1.602.767 | 1.332.623 | 450.226 | 74.000 | 4.908 | 4.841.080 | 2.696.250 | 363153 | 249.403 | 37.275 | 12.552.136 |
| SUDESTE | 1.689.624 | 3.117.813 | 2.292.251 | 844.820 | 138.845 | 22.032 | 9.659.516 | 4.635.521 | 806.116 | 405.729 | 49.773 | 23.662.040 |
| PARANÁ | 232.660 | 426.269 | 237.549 | 116.324 | 19.108 | 16.000 | 1.184.212 | 739.095 | 143862 | 32.488 | 5.040 | 3.152.607 |
| SANTA CATARINA | 143.035 | 244.542 | 132.299 | 71.522 | 11.750 | 10.310 | 670.028 | 483.040 | 77699 | 22.344 | 4.620 | 1.871.189 |
| RIO GRANDE DO SUL | 212.200 | 387.557 | 313.028 | 106.100 | 17.428 | 22.513 | 1.467.957 | 962.901 | 118874 | 36.883 | 5.250 | 3.650.691 |
| SUL | 587.895 | 1.058.368 | 682.876 | 293.946 | 48.286 | 48.823 | 3.322.197 | 2.185.036 | 340.435 | 91.715 | 14.910 | 8.674.487 |
| MATO GROSSO DO SUL | 63.651 | 115.663 | 58.337 | 31.823 | 5.230 | 72.301 | 244.384 | 99.321 | 27468 | 16.831 | 2.386 | 737.395 |
| MATO GROSSO | 80.295 | 148.708 | 60.941 | 40.147 | 6.600 | 44.130 | 244.775 | 92.748 | 40768 | 12.090 | 1.956 | 773.158 |
| GOIAS | 143.370 | 269.090 | 158.034 | 71.679 | 11.777 | 451 | 573.809 | 264.723 | 73692 | 22.066 | 4.551 | 1.593.242 |
| DISTRITO FEDERAL | 64.991 | 116.965 | 98.547 | 32.495 | 5.342 | - | 203.639 | 118.989 | 41.868 | 19.837 | 4.315 | 706.988 |
| CENTRO-OESTE | 352.307 | 650.426 | 375.859 | 176.144 | 28.949 | 116.882 | 1.266.607 | 575.781 | 183.796 | 70.824 | 13.208 | 3.810.783 |
| BRASIL | 4.282.812 | 8.359.034 | 4.780.966 | 2.141.414 | 351.895 | 675.730 | 20.889.849 | 9.962.194 | 2.152.085 | 756.589 | 113.362 | 54.465.930 |

1) Crianças de 6 meses a <2 anos: (Uma vez e meia) dados disponíveis do SINASC, 2016 preliminar

2) Crianças de 2 a 4 anos - IBGE estimativa 2012 - disponível site DATASUS

3) Trabalhadores de saúde 2018 meta: Doses aplicadas do ano de 2017, atualizadas como nova meta quem alcançou acima de 100%, as outras metas permaneceram as mesmas.

4) Gestantes: 9/12 avos do total de nascidos vivos, banco SINASC preliminar 2016 preliminar.

5) Idosos 60 anos e +: IBGE - Estimativa 2012 - Disponível site DATASUS.

6) Puerperas até 45 dias após o parto (pop < 1 ano / 365 d * 45 d)

7) Comorbidades 2 a 59 anos de idade 2018 meta: total de doses aplicadas em 2017.

8) População privada de liberdade/Adolescente e jovens sob medida socioeducativa e Funcionários do sistema prisional - MJ

9) Meta para o grupo de Professores formada por doses aplicadas do ano anterior, 2017.

Dados fornecidos pelo Ministério da Justiça fev 2018 (disponível apenas por UF).

10) Meta para o grupo de Professores formada por doses aplicadas do ano anterior, 2017.

11) Meta para o grupo de Professores formada por doses aplicadas do ano anterior, 2017.

Atualização: 28 / 02 / 2018.

5. A vacina influenza

A substituição periódica de vírus contidos nas vacinas contra a gripe é necessária para que as vacinas sejam eficazes devido à natureza constante de evolução dos vírus da gripe.

Segundo recomendação da OMS para a temporada de 2018 no hemisfério sul,⁶⁷ cada dose da vacina influenza, contém cepas do vírus *Myxovirus influenzae* inativados, fragmentados e purificados, correspondente aos antígenos hemaglutinina (HA):

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
- B/Phuket/3073/2013

Deve-se salientar que ocorreram duas mudanças em relação à vacina trivalente indicada para a temporada de 2017 (cepas A H3N2 Hong Kong/4801/2014 e B/Brisbane/60/2008-like).

Serão disponibilizadas vacinas produzidas pelo Instituto Butantan e Instituto Butantan/Sanofi Pasteur-França.

5.1. Indicação da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada)

Está indicada para os grupos prioritários para esta ação e encontra-se disponível nos postos de vacinação do SUS.

5.2. Esquema de vacinação

A vacinação é anual, devido às mudanças das características dos vírus influenza consequentes da diversidade antigênica e genômica a cada ano.

A Figura 5 detalha o esquema de vacinação e via de administração para as crianças de seis meses a oito anos, 11 meses e 29 dias, que estarão recebendo a vacina pela primeira vez, além de crianças a partir de nove anos e adultos. Todas as crianças de seis meses a menores de nove anos que receberam pelo menos uma dose da vacina contra a influenza sazonal após 2010, devem receber apenas uma dose em 2018.

Tabela 2: Demonstrativo do esquema vacinal para influenza por idade, número de doses, volume por dose e intervalo entre as doses, Brasil, 2018.

| Idade | Número de doses | Volume por dose | Intervalo |
|--|-----------------|-----------------|--|
| Crianças de 6 meses a 2 anos de idade | 2 doses | 0,25 ml | Intervalo mínimo de 4 semanas. Operacionalmente 30 dias após receber a 1ª dose |
| Crianças de 3 a 8 anos de idade | 2 doses | 0,5 ml | Intervalo mínimo de 4 semanas. Operacionalmente 30 dias após receber a 1ª dose |
| Crianças a partir de 9 anos de idade e adultos | Dose única | 0,5 ml | – |

Fonte: CGPNI/DEVEP/SVS/MS



A vacinação será para a toda população indígena, a partir de seis meses de idade, com atenção para o esquema acima.



Quando possível atualizar:

- o esquema de vacinação com a vacina SCR para as crianças entre 1 e 4 anos de idade
- o esquema de vacinação contra a febre amarela para as crianças e adultos a partir dos 9 meses de idade

5.3. Via de administração

A vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) deve ser administrada por via intramuscular ou subcutânea profunda.



Recomenda-se a administração da vacina por via subcutânea em pessoas que apresentam discrasias sanguíneas ou estejam utilizando anticoagulantes orais.

5.4. Forma Farmacêutica e Apresentação

As especificações da vacina influenza que será utilizada na 20ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza, Brasil, 2018 estão descritas no quadro 1.

Figura 5. Especificações da vacina influenza que será utilizada na 20ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza, Brasil, 2018.

| | |
|---|--|
| Laboratório produtor | Instituto Butantan e Instituto Butantan/Sanofi Pasteur-França |
| Indicação de usos | Imunização ativa contra a influenza causada pelos tipos A e B de vírus influenza a partir de 6 meses de idade. |
| Contraindicação | Contraindicada para uso por indivíduos com história de reação alérgica grave às proteínas do ovo (ovo ou produtos do ovo), às proteínas de galinha, a qualquer componente da vacina (ou seja, como definido na composição, incluindo os resíduos de fabricação), ou após a administração prévia desta vacina ou a outra vacina contendo os mesmos componentes. Crianças menores de 6 meses de idade. |
| Apresentação | Frasco - ampola multidose com 10 doses de 0,5 mL |
| Ainda não recebemos as imagens | |
| Forma Farmacêutica | Suspensão injetável |
| Via de administração | Intramuscular ou subcutânea |
| Composição por dose de 0,5 mL | 15 µg de hemaglutinina das cepas de <i>Myxovirus influenzae</i> , propagadas em ovos embrionados de galinha: A/Michigan/45/2015(H1N1) pdm 09; A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) e B/Phuket/3073/2013; Timerosal (conservante) 2mcg, solução fisiológica tamponada a pH = 7,2 (cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monohidratado e água para injetáveis); pode conter até 30 µg de formaldeído, traços de neomicina, Triton X-100 (octoxinol 9) e de ovoalbumina. |
| Prazo de validade e conservação | Prazo de validade da vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada) é de 12 meses, a partir da data de fabricação, e na temperatura de +2°C e +8°C. |
| Utilização após Abertura do frasco | Pode ser utilizada no máximo até 7 (sete) dias desde que mantidas as condições assépticas e temperatura de +2°C e +8°C. |

Fonte: Bula do laboratório/CGPNI/DEVIT/SVS/MS.

5.5. Administração simultânea com outras vacinas ou medicamentos

A vacina influenza pode ser administrada na mesma ocasião de outras vacinas ou medicamentos, procedendo-se as administrações com seringas e agulhas diferentes em locais anatômicos diferentes.

Os tratamentos com imunossupressores ou radioterapia podem reduzir ou anular a resposta imunológica. Esse fenômeno não se aplica aos corticosteróides utilizados na terapêutica de reposição, em tratamentos sistêmicos de curto prazo (menos de duas semanas) ou por outras vias de administração que não causem imunossupressão.



Doadores de Sangue

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os candidatos elegíveis à doação que tiverem sido vacinados contra influenza devem ser considerados como **inaptos temporariamente**, pelo período de **48 horas**.

5.6. Eficácia

Em adultos saudáveis, a detecção de anticorpos protetores se dá entre 2 a 3 semanas, após a vacinação e apresenta, geralmente, duração de 6 a 12 meses. O pico máximo de anticorpos ocorre após 4 a 6 semanas, embora em idosos os níveis de anticorpos possam ser menores. Os níveis declinam com o tempo e se apresentam aproximadamente duas vezes menores após seis meses da vacinação, em relação aos obtidos no pico máximo, podendo ser reduzidos mais rapidamente em alguns grupos populacionais, como indivíduos institucionalizados, doentes renais, entre outros. A proteção conferida pela vacinação é de aproximadamente um ano, motivo pelo qual é feita anualmente.

A imunogenicidade em crianças varia de 30 a 90% sendo diretamente proporcional à idade. Em crianças menores de seis anos de idade, aproximadamente 40 a 80% apresentam soroconversão após uma única dose da vacina, enquanto para crianças maiores de 6 anos, a taxa de soroconversão sobe para 70 a 100%. Mais de 50% das crianças menores de três anos e cerca de 30% das crianças até nove anos de idade são soronegativas para o vírus da influenza. Tal fato resulta na recomendação de duas doses da vacina influenza sazonal em primovacinados e uma dose nos anos subsequentes.

A vacinação contra o vírus influenza em gestantes é uma estratégia eficaz de proteção para a mãe e para o lactente. Estudos realizados com acompanhamento de bebês de mães vacinadas durante a gestação demonstraram que a proteção contra influenza confirmada por testes laboratoriais foi superior a 60% nos primeiros seis meses de vida. Além de proteger a mãe, a vacinação durante a gestação reduz o impacto da doença em bebês e o risco de hospitalização que é extremamente elevado nos primeiros meses de vida.^{36-39,84,96-98}

5.7. Precauções

Em doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

As pessoas com história de alergia a ovo, que apresentem apenas urticária após a exposição, podem receber a vacina da influenza mediante adoção de medidas de segurança. Recomenda-se observar o indivíduo vacinado por pelo menos 30 minutos em ambiente com condições de atendimento de reações anafiláticas.

Em caso de ocorrência de síndrome de Guillain-Barré (SGB) no período de até seis semanas após uma dose anterior, recomenda-se realizar avaliação médica criteriosa sobre benefício e risco da vacina antes da administração de uma nova dose.

5.8. Contraindicações

A vacina é contraindicada para pessoas com história de reação anafilática prévia em doses anteriores bem como a qualquer componente da vacina.³⁶

6. Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação

As vacinas influenza sazonais têm um perfil de segurança excelente e são bem toleradas.^{1-3,11,36,84,95,96} As vacinas utilizadas pelo PNI durante as campanhas de vacinação contra influenza são constituídas por vírus inativados, fracionados e purificados, portanto, não contêm vírus vivos e não causam a doença.

Evento adverso pós-vacinação (EAPV) é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou um achado laboratorial anormal (CIMOS/OMS, 2012).

De acordo com sua localização podem ser locais ou sistêmicos e de acordo com sua gravidade, podem NÃO GRAVES ou GRAVES.

6.1 Manifestações locais

Manifestações como dor no local da injeção, eritema e enduração ocorrem em 15% a 20% dos pacientes, sendo benignas autolimitadas geralmente resolvidas em 48 horas.

Os abscessos geralmente encontram-se associados com infecção secundária ou erros de imunização.

6.2 Manifestações sistêmicas

São benignas, autolimitadas, como febre, mal estar e mialgia que podem começar de 6 a 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias, sendo notificadas em menos de 1% dos vacinados. Estas manifestações são mais frequentes em pessoas que não tiveram contato anterior com os antígenos da vacina.

Nos EUA, na estação 2010-2011, foi detectado risco aumentado de convulsões febris após a administração da vacina influenza em crianças com idade entre seis e 60 meses. A análise subsequente em 2011-2012, revelou que o risco elevado (OR 5,1) somente foi constatado em lactentes com idade entre 6 e 23 meses que haviam recebido concomitantemente a vacina conjugada contra pneumococos (PCV13). A análise do comitê de segurança de vacinas (Vaccine Safety Datalink) realizada posteriormente (2013-2014 e 2014-2015) revelou que o uso da vacina influenza sem administração concomitante da vacina PC13 não está associado às convulsões febris, confirmando o perfil de segurança da vacina trivalente em lactentes.⁹⁹

6.3 Reações de hipersensibilidade

Reações anafiláticas (hipersensibilidade do tipo I) são extremamente raras e podem ser associadas a qualquer componente da vacina.

As vacinas influenza contêm traços de proteínas do ovo e são contraindicadas para pessoas com antecedente de reação alérgica severa de caráter anafilático (urticária, edema de glote, broncoespasmo ou choque) após a ingestão de ovo ou aplicação prévia dessas vacinas ou de outras vacinas que contenham essas proteínas.

6.4 Manifestações neurológicas

Raramente a aplicação de algumas vacinas pode anteceder o início Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Geralmente, os sintomas aparecem entre um a 21 dias e no máximo até seis semanas após administração da vacina. Com exceção da vacina suína de 1976, os demais estudos que buscaram uma relação causal entre vacinas influenza e SGB apresentaram resultados contraditórios.^{2,3,36,68,69}

Considera-se importante citar que o próprio vírus da influenza pode desencadear a SGB, e que a frequência de um caso por milhão de doses administradas, encontrada em alguns estudos, é muito menor que o risco de complicações da influenza que podem ser prevenidas pela imunização.⁶⁸

É desconhecido até o momento se a vacina da influenza pode aumentar o risco de recorrência da SGB em indivíduos com história pregressa desta patologia.

Em 2010, foram relatados alguns casos de **narcolepsia**, principalmente nos países nórdicos, relacionados temporalmente com a administração de uma vacina influenza monovalente A (H1N1) 2009 contendo adjuvante. Até o presente momento, estes casos permanecem em estudo e ainda não há uma conclusão efetiva a respeito da relação causal desta situação. Esses eventos não foram descritos após uso das vacinas produzidas pelo Butantan e pela Sanofi Pasteur.⁹⁸

Para fins de vigilância epidemiológica a ocorrência coincidente de outras doenças neurológicas de natureza inflamatória ou desmielinizante, tais como Encefalite Aguda Disseminada (ADEM), neurite óptica e mielite transversa, no período entre 1 dia e 6 semanas após a aplicação da vacina, devem ser notificadas e investigadas.



Na ausência de conhecimento científico suficiente sobre as causas da SGB, o MS recomenda **PRECAUÇÃO** na vacinação dos indivíduos com história pregressa da síndrome, mesmo sabendo ser bastante rara. Os riscos e benefícios devem ser discutidos com o médico assistente.

Para o encerramento apropriado dos casos notificados de EAPV, o PNI/SVS conta com uma rede de profissionais responsáveis pela notificação, investigação e avaliação dos casos nas unidades federadas e com o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e Outros Imunobiológicos (CIFAVI), composto pela SVS, Anvisa e INCQS/Fiocruz.

7. Dados administrativos para a operacionalização da Campanha

7.1 Imunobiológicos e insumos.

Está prevista inicialmente a distribuição de cerca de **60** milhões de doses da vacina influenza para garantir a vacinação de toda a população-alvo. Foram adquiridas **60 milhões** de doses, considerando estoque estratégico a ser mantido em nível nacional de cerca de 300 mil doses e ajustes de distribuição, que visam garantir o abastecimento de mais de 65 mil postos de vacinação.

8. Recomendações

- a) Elaborar plano local com ações estratégicas específicas objetivando a adesão e cobertura para a 2ª dose das crianças na faixa etária de 6 meses a menores de 5 anos de idade;
- b) Os estados devem analisar as coberturas vacinais e assessorar os municípios que apresentam baixos índices, identificando aqueles que têm menos de 2 mil habitantes nos grupos prioritários para a vacinação, exceto os grupos de comorbidade e privadas de liberdade;
- c) Realizar, dentro do possível, monitoramentos rápidos, a fim de identificar os não vacinados e os motivos da não adesão;
- d) Envolver os conselhos regionais das diversas áreas da saúde e as representações estaduais de especialidades médicas afins no processo de vacinação/campanha;
- e) Envolver os profissionais de saúde que se constituem nas principais fontes de divulgação e comunicação a respeito dos benefícios proporcionados pelas vacinas;
- f) Mobilizar todos os meios de comunicação, em especial os de maior abrangência (jornais, rádios, televisão, alto-falantes volantes e fixos etc.) para informar a população sobre a vacina e aumentar a adesão à vacinação;
- g) Mobilizar lideranças, formadores de opinião, associações e instituições com o objetivo de esclarecer a população sobre a influenza e importância da vacinação;
- h) Desenvolver ações conjuntas com as Secretarias de Educação para a ampliação da oferta da vacina influenza para os professores;
- i) Garantir o atendimento aos casos de eventos adversos associados temporalmente à vacinação, com notificação dos casos, informações e condutas rápidas e oportunas;
- j) Observar, quando se tratar da vacinação dos povos indígenas, as recomendações específicas relativas ao calendário de vacinação e registro das doses administradas;
- k) Manter o posto de vacinação em funcionamento, durante todo horário divulgado pela mídia.
- l) Cumprir a escala das equipes móveis e dos voluntários nas situações que exijam o deslocamento para a vacinação de pessoas com dificuldade de acesso aos postos de vacinação;
- m) Acompanhar e monitorar os dados disponibilizados no *site* <http://sipni.datasus.gov.br> para aprimoramento e adoção de ações estratégicas com a finalidade de alcançar a meta preconizada.

9. VACINA PNEUMOCÓCICA

Composição, apresentação, dose e conservação.

- A vacina é 23-valente contendo em cada dose 25µg de antígeno polissacarídico purificado de cada um dos seguintes sorotipos do pneumococo: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
- Contém fenol como conservante e solução tampão isotônico.
- É apresentada em embalagem com seringa agulhada, contendo uma dose de 0,5 ml, pronta para aplicação.
- Deve ser conservada entre 2 a 8º C e não pode ser congelada.

Imunogenicidade de duração da proteção

Cerca de 2 a 3 semanas após a vacinação são detectado aumento de anticorpos séricos em 80 % dos adultos jovens, podendo esta resposta não ser consistente para todos os 23 sorotipos da vacina. Em idosos essas concentrações de anticorpos são inferiores, observando-se proteção de cerca de 75% para as doenças invasivas causadas pelos sorotipos incluídos na vacina.

Esquema de administração e via de aplicação

Durante a Campanha de Vacinação, a vacina contra o pneumococo será administrada nas seguintes indicações:

- Pessoas com 60 anos ou mais de idade, hospitalizados e ou residentes em instituições (asilos, casas de repouso);
- imunodeprimidos: transplantados, com neoplasias, infectados pelo HIV.

Nesse momento, não recomenda a revacinação para as pessoas imunocompetentes que recebam esta vacina pela primeira vez com 65 anos e mais de idade. Cada dose da vacina corresponde a 0,5 ml e a via de administração é a intramuscular ou subcutânea.

Contraindicações e precauções

- Reação anafilática em doses anteriores ou a qualquer componente da vacina.
- Pessoas que atualmente estejam com 60 anos e mais, e que receberam esta vacina, há menos de 3 anos, não deverão ser revacinadas pela possibilidade de eventos adversos.

Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação

- doenças agudas febris graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro

Eventos adversos

- Manifestações locais 1 a 2 dias após a aplicação.
- Manifestações sistêmicas como febre, geralmente baixa, astenia, cefaléia, mialgia podem ocorrer em 1% dos casos. Há relatos de raros casos de celulite no local da aplicação. Na revacinação as reações são mais importantes sendo relatadas em até 50% dos casos.
- Manifestações graves, como anafilaxia, são extremamente raras.

10. VACINA DIFTERIA E TÉTANO (dT)

Composição, apresentação, dose e conservação

Cada dose da vacina é composta dos toxóides diftérico e tetânico, contendo timerosal como conservante e hidróxido ou fosfato de alumínio como adjuvante.

A concentração do toxóide tetânico é a mesma das vacinas DPT ou DT (dupla tipo infantil), porém a concentração do toxóide diftérico é menor em relação a estas vacinas.

A vacina deve ser conservada sob temperaturas de +2 a +8° C e não pode ser congelada.

A apresentação é em frascos contendo 10 doses, cada dose corresponde a 0,5 ml.

Imunogenicidade e duração da proteção

A vacina dupla adulto é altamente eficaz após a série primária de três doses, apresentando proteção superior a 95% nos indivíduos vacinados. No entanto, esta imunidade não é permanente, sendo necessária uma dose de reforço a cada 10 anos.

Esquema de administração e via de aplicação

O esquema completo consiste de 3 doses administradas com 2 meses de intervalo entre elas (mínimo de 30 dias), ou duas doses com intervalo de 2 meses (mínimo de 30 dias) e a 3ª dose 4 a 6 meses após a 2ª dose. Recomenda-se uma dose de reforço a cada dez anos a partir da 3ª dose, salvo situações de ferimentos profundos e/ou contaminados quando o intervalo é de cinco anos.

Não haverá necessidade de reiniciar o esquema para as pessoas que apresentarem comprovação de uma ou duas doses de vacinação contra o tétano.

Deve-se apenas completar o esquema. A via de administração é intramuscular profunda.

Contraindicações e precauções

- Nas raras situações de anafilaxia em dose anterior.
- Esta vacina não está contraindicada nos portadores de imunodeficiência ou neoplasias malignas, por não conter microrganismos vivos.

Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação

- doenças agudas febris graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro

Eventos adversos

- manifestações locais como discreta dor local, eritema e edema são freqüentes. Reações locais mais significativas, tais como edema acentuado, são encontrados em menos de 2% dos vacinados e podem estar relacionadas a altas concentrações de anticorpos circulantes decorrentes de doses anteriormente aplicadas.
- manifestações sistêmicas como febre podem ocorrer em menos de 1% dos vacinados, raramente observando-se temperaturas elevadas. A cefaléia, mal estar e mialgia ocorrem com menor freqüência.
- anafilaxia e manifestações neurológicas são extremamente raras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Media centre. Influenza (seasonal). Fact sheet. November 2016 [Internet]. 2018 [atualizado 2018Jan]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
2. BRESEE J.S. FRY A.M; SAMBARA, S. COX, N.J Inactivated Influenza Vaccines. In: PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P.; EDWARDS K.M **Plotkin's Vaccines**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2018. p. 456-488.
3. FIORE, A.E.; SHAY, D.K.; HABER, P.; ISKANDER, J.K.; UYEKI, T.M.; MOOTREY, G.; BRESEE, J.S.; COX, N.J. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, n. 56 (RR06), p. 1-54, 2007.
4. GLEZEN, W.P.; SCHMIER, J.K.; KUEHN, C.M.; RYAN, K.J.; OXFORD, J. The burden of influenza B: a structured literature review. **American Journal of Public Health**, Washington, v.103, n.3, p. 43-51, mar. 2013.
5. OLSON, D.R.; HEFFERNAN, R.T.; PALADINI, M.; KONTY, K.; WEISS, D.; MOSTASHARI, F. Monitoring the impact of influenza by age: emergency department fever and respiratory complaint surveillance in New York City. **PLoS Medicine**, São Francisco, v.4, n. 8, p. 1349-1361, ago. 2007.
6. FALLEIROS ARLANT, L.H.; BRICKS, L.F. Influenza B Burden in Latin America and potential benefits of the new quadrivalent vaccines. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, Oxford, v.5, n.1, p. 1-2, mar. 2016.
7. JANJUA, N.Z.; SKOWRONSKI, D.M.; DE SERRES, G.; DICKINSON, J.; CROWCROFT, N.S.; TAYLOR, M.; WINTER, A.L.; HOTTES, T.S.; FONSECA, K.; CHAREST, H.; DREWS, S.J.; SABAUDUC, S.; BASTIEN, N.; LI, Y.; GARDY, J.L.; PETRIC, M. Estimates of influenza vaccine effectiveness for 2007-2008 from Canada's sentinel surveillance system: cross-protection against major and minor variants. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 205, n.12, p.1858-1868, jun. 2012.
8. NEUZIL, K.M.; MELLEN, B.G.; WRIGHT, P.F.; MITCHEL, E.F. JR., GRIFFIN, M.R. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 342, n. 4, p. 225-231, jan. 2000.
9. O'RIORDAN, S.; BARTON, M.; YAU, Y.; READ, S.E.; ALLEN, U.; TRAN, D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 182, n. 1, p. 39-44, jan. 2010.
10. GLATMAN-FREEDMAN, A.; PORTELLI, I.; JACOBS, S.K.; MATHEW, J.I.; SLUTZMAN, J.E.; GOLDFRANK, L.R.; SMITH, S.W. Attack rates assessment of the 2009 pandemic H1N1 influenza A in children and their contacts: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, São Francisco, v. 7, n. 11, e50228, 2012.
11. COX, C.M.; D'MELLO, T.; PEREZ, A.; REINGOLD, A.; GERSHMAN, K.; YOUSEY-HINDES, K.; ARNOLD, K.E.; FARLEY, M.M.; RYAN, P.; LYNFIELD, R.; MORIN, C.; BAUMBACH, J.; HANCOCK, E.B.; ZANSKY, S.; BENNETT,

- N.M.; THOMAS, A.; SCHAFFNER, W.; FINELLI, L. Increase in rates of hospitalization due to laboratory-confirmed influenza among children and adults during the 2009-10 influenza pandemic. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 206, n. 9, p.1350-1358, nov. 2012.
12. GROHSKOPF, L.A.; OLSEN, S.J.; SOKOLOW, L.Z.; BRESEE, J.S.; COX, N.J.; BRODER, K.R.; KARRON, R.A.; WALTER, E.B. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2014–15 Influenza Season. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 63, n. 32, p. 691-697, ago. 2014.
 13. THOMPSON, W.W.; MOORE, M.R.; WEINTRAUB, E.; CHENG, P.Y.; JIN, X.; BRIDGES, C.B.; BRESEE, J.S.; SHAY, D.K. Estimating influenza-associated deaths in the United States. **American Journal of Public Health**, Washington, v. 99, s. 2, p. S225-230, out. 2009.
 14. BRICKS, L.F.; DOMINGUES, C.M.I.; CARVALHANAS, T.R.M.P.; PEREIRA, S.F.; MORAES, J.C. Influenza em crianças o que há de novo? **Journal of Health and Biological Sciences**, Fortaleza, v. 2, n. 3, p.125-134, 2014.
 15. BORBOREMA, S.E.; SILVA, D.B.; SILVA, K.C.; PINHO, M.A.; CURTI, S.P.; PAIVA, T.M.; SANTOS, C.L. Molecular characterization of influenza B virus outbreak on a cruise ship in Brazil 2012. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.56, n.3, p.185-189, 2014.
 16. BROWNE, A.; ST-ONGE AHMAD, S.; BECK, C.R.; NGUYEN-VAN-TAM, J.S. The roles of transportation and transportation hubs in the propagation of influenza and coronaviruses: a systematic review. *Journal of Travel Medicine*, Hamilton, v.23, n.1, jan. 2016.
 17. PLANS-RUBIÓ, P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Preventive Medicine*, Nova Iorque, v. 55, n. 1, p. 72-77, jul. 2012.
 18. NG, S.; LOPEZ, R.; KUAN, G.; GRESH, L.; BALMASEDA, A.; HARRIS, E.; GORDON, A. The timeline of influenza virus shedding in children and adults in a household transmission study of influenza in Managua, Nicaragua. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, Baltimore, v. 35, n. 5, p. 583-586, maio 2016.
 19. OXFORD, J.; BEREZIN, E.N.; COURVALIN, P.; DWYER, D.E.; EXNER, M.; JANA, L.A.; KAKU, M.; LEE, C.; LETLAPE, K.; LOW, D.E.; MADANI, T.A.; RUBINO, J.R.; SAINI, N.; SCHOUB, B.D.; SIGNORELLI, C.; TIERNO, P.M.; ZHONG, X. The survival of influenza A(H1N1)pdm09 virus on 4 household surfaces. *American Journal of Infection Control*, St. Louis, v.42, n.4, p.423-425, 2014.
 20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2015. 1. ed., 1. reimp. Brasília: Ministério da Saúde, 2015 41 p.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Sistema de informação de agravos de notificação - SINAN. Situação Epidemiológica Influenza – Boletim Epidemiológico – Influenza: monitoramento até a semana epidemiológica 52 de 2013 [Internet]. 2014 [atualizado 2014 Jan 01; citado 2015 Mai 26]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/22/boletim-influenza-se52de2013-220514.pdf>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Sistema de informação de agravos de notificação - SINAN. Situação Epidemiológica Influenza – Boletim Epidemiológico – Influenza: monitoramento até a semana epidemiológica 53 de 2014 [Internet]. 2015 [atualizado 2015 Jan 06; citado 2015 Mai 26]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/06/Boletim-Epidemiologico-Influenza-SE53-2014.pdf>
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Influenza: monitoramento até a semana epidemiológica 52 de 2015 [Internet]. 2016 [atualizado 2016 Fev 17; citado 2017 Jan 27]. Disponível: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/04/Boletim-Epidemiologico-Influenza-SE52-2015-completo.pdf>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Influenza: monitoramento até a semana epidemiológica 52 de 2016 [Internet]. 2017 [atualizado 2017 Jan 04; citado 2017 Jan 27]. Disponível: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/05/Informe-Epidemiologico-Influenza-2016-SE-52.pdf>
25. NITSCH-OSUCH, A.; WOZNIAK-KOSEK, A.; KORZENIEWSKI, K.; ZYCINSKA, K.; WARDYN, K.; BRYDAK, L.B. Clinical features and outcomes of influenza A and B infections in children. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v.788, p.89-96, 2013.
26. ALLARD, R.; COUILLARD, M.; PILON, P.; KAFKA, M.; BÉDARD, L. Invasive bacterial infections following influenza: a time-series analysis in Montréal, Canada, 1996-2008. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, Oxford, v. 6, n. 4, p. 268-275, 2012.
27. FREITAS, F.T. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil, 2000-2010. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*, Salvador, v.17, n.1, p. 62-68, 2013.
28. FREITAS, A.R.; FRANCISCO, P.M.; DONALISIO, M.R. Mortality associated with influenza in tropics, state of São Paulo, Brazil, from 2002 to 2011: the pre-pandemic, pandemic, and post-pandemic periods. *Influenza Research and Treatment*, Nova Iorque, doi: 10.1155/2013/696274, 2013.
29. JAYASUNDARA, K.; SOOBIAH, C.; THOMMES, E.; TRICCO, A.C.; CHIT, A. Natural attack rate of influenza in unvaccinated children and adults: a meta-regression analysis. *BMC Infectious Disease*, London, doi: 10.1186/s12879-014-0670-5, 2014.

30. FALLEIROS ARLANT, L.H.; BRICKS, L.F. Influenza B Burden in Latin America and Potential Benefits of the New Quadrivalent Vaccines. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Oxford, v.5, n.1, doi: 10.1093/jpids/piv107, 2016.
31. TAYLOR, S.; LOPEZ, P.; WECKX, L.; BORJA-TABORA, C.; ULLOA-GUTIERREZ, R.; LAZCANO-PONCE, E.; KERDPANICH, A.; WEBER, M.A.R.; MASCAREÑAS DE LOS SANTOS, A.; TINOCO, J.C.; SAFADI, M.A.; LIM, F.S.; HERNANDEZ-DE MEZERVILLE, M.; FAINGEZICHT, I.; CRUZ-VALDEZ, A.; FENG, Y.; LI, P.; DURVIAUX, S.; HAARS, G.; ROY-GHANTA, S.; VAUGHN, D.W.; NOLAN, T. Respiratory viruses and influenza-like illness: Epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *The Journal of infection*, Londres, v. 74, n. 1, p. 29-41, jan. 2017.
32. HEIKKINEN, T.; SILVENNOINEN, H.; HEINONEN, S.; VUORINEN, T. Clinical and socioeconomic impact of moderate-to-severe versus mild influenza in children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, Wiesbaden, v. 35, n. 7, p. 1107-1113, jul. 2016.
33. MAKRAS, P.; ALEXIOU-DANIEL, S.; ANTONIADIS, A.; HATZIGEORGIOU, D. Outbreak of meningococcal disease after an influenza B epidemic at a Hellenic Air Force recruit training center. *Clinical Infectious Disease*, Chicago, v. 33, n.6, p. 48-50, 2001.
34. PADDOCK, C.D.; LIU, L.; DENISON, A.M.; BARTLETT, J.H.; HOLMAN, R.C.; DELEON-CARNES, M.; EMERY, S.L.; DREW, C.P.; SHIEH, W.J.; UYEKI, T.M.; ZAKI, S.R. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *The Journal of Infectious Disease*, Chicago, v. 205, n. 6, p. 895-905, 2012.
35. CHAVES, S.S.; PEREZ, A.; FARLEY, M.M.; MILLER, L.; SCHAFFNER, W.; LINDEGRE, M.L.; HARANGPANI, R.; MEEK, J.; YOUSEY-HINDES, K.; THOMAS, A.; BOULTON, R.; BAUMBACH, J.; HANCOCK, E.B.; BANDYOPADHYAY, A.S.; LYNFIELD, R.; MORIN, C.; ZANSKY, S.M.; REINGOLD, A.; BENNETT, N.M.; RYAN, P.; FOWLER, B.; FRY, A.; FINELLI, L. The Burden of Influenza Hospitalizations in Infants from 2003- 2012, United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, Baltimore, v. 33, n. 9, p. 912-919, 2014.
36. VACCINES against influenza WHO position paper – November 2012. *Weekly Epidemiological Record*, Genebra, v. 87, n. 47, p. 461-476, 2012.
37. ZAMAN, K.; ROY, E.; ARIFEEN, S.E.; RAHMAN, M.; RAQIB, R.; WILSON, E.; OMER, S.B.; SHAHID, N.S.; BREIMAN, R.F.; STEINHOFF, M.C. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 359, n. 15, p. 1555-1564, 2008.
38. BENOWITZ, I.; ESPOSITO, D.B.; GRACEY, K.D.; SHAPIRO, E.D.; VÁZQUEZ, M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clinical Infectious Disease*, Chicago, v. 51, n. 12, p.1355-1361, 2010.

39. SWAMY, G.K.; GARCIA-PUTNAM, R. Maternal immunization to benefit the mother, fetus, and infant. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, v.41, n.4, p.521-34. 2014.
40. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Tégueté I, Pasetti MF, Kodio M, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Sep;16(9):1026-35.
41. MERTZ, D.; KIM, T.H.; JOHNSTONE, J.; LAM, P.P.; SCIENCE, M.; KUSTER, S.P.; FADEL, S.A.; TRAN, D.; FERNANDEZ, E.; BHATNAGAR, N.; LOEB, M. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, Londres, v. 347, 2013.
42. BRICKS, L.F.; CARVALHANAS, T.R.M.P.; DOMINGUES, C.M.A.S.; PEREIRA, S.F.; BELLEI, N.C.J. Influenza em pacientes com doenças cardíacas crônicas: o que há de novo? *Journal of Health and Biological Sciences*, São Paulo, v.3, n.3, p.165-171, 2015.
43. CLAR, C.; OSENI, Z.; FLOWERS, N.; KESHTKAR-JAHROMI, M.; REES, K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *The Cochrane Database Systematic Reviews*, Oxford, doi: 10.1002/14651858, 2015.
44. RIBEIRO, A.F.; PELLINI, A.C.G.; KITAGAWAS, B.Y.; MARQUES, D.; MADALOSSO, G.; FIGUEIRA, G.C.N.; FRED, J.; ALBERNAZ, R.K.; CARVALHANAS, T.R.; ZANETTA, D.M. Risk Factors for Death from Influenza A(H1N1)pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. *PloS one*, São Francisco, v. 10, n. 3, 2015.
45. COLQUHOUN, A.J.; NICHOLSON, K.G.; BOTHA, J.L.; RAYMOND, N.T. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiology and Infection*, Nova Iorque, v.119, n.3, p.335-341, 1997.
46. LAU, D.; EURICH, D.T.; MAJUMDAR, S.R.; KATZ, A.; JOHNSON, J.A. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax*, Londres, v.68, n.7, p.658-663, 2013.
47. ALLARD, R.; LECLERC, P.; TREMBLAY, C.; TANNENBAUM, T.N. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*, Nova Iorque, v.33, n.7, p.1491-1493, 2010.
48. International Diabetes Federation. *IDF DIABETES Atlas*. 7ª ed. Bruxelas: IDF; 2015. 144p. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>
49. WANG, I.K.; LIN, C.L.; CHANG, Y.C.; LIN, P.C.; LIANG, C.C.; LIU, Y.L.; CHANG, C.T.; YEN, T.H.; HUANG, C.C.; SUNG, F.C. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine*, Amsterdam, v.31, n.4, p.718-724, 2013.
50. YOKOTA, R.T.; SKALINSKI, L.M.; IGANSI, C.N.; DE SOUZA, L.R.; ISER, B.P.; REIS, P.O.; BARROS, E.N.; MACÁRIO, E.M.; BERCINI, M.A.; RANIERI, T.M.;

ARAÚJO, W.N. Risk factors for death from pandemic (H1N1) 2009, southern Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v.17, n.8, p.1467-1471, 2011.

51. CIMEN, P.; UNLU, M.; KIRAKLI, C.; KATGI, N.; UCSULAR, F.D.; AYRANCI, A.; GUCLU, S.Z. Should patients with COPD be vaccinated? *Respiratory Care*, Philadelphia, v.60, n.2, p. 239-243, 2015.
52. LANDIS, S.H.; MUELLEROVA, H.; MANNINO, D.M.; MENEZES, A.M.; HAN, M.K.; VAN DER MOLEN, T.; ICHINOSE, M.; AISANOV, Z.; OH, Y.M.; DAVIS, K.J. Continuing to confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Auckland, v.9, p.597-611, 2014.
53. WANG, I.K.; LIN, C.L.; LIN, P.C.; CHANG, S.N.; CHOU, C.Y.; YEN, T.H.; CHANG, C.T.; HUANG, C.C.; SUNG, F.C. Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, Oxford, v.31, n.2, p.269-274, 2015.
54. REMSCHMIDT, C.; WICHMANN, O.; HARDER, T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine*, Amsterdam, v.32, n.43, p.5585-5592, 2014.
55. MASTALERZ-MIGAS, A.; GWIAZDA, E.; BRYDAK, L.B. Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis-a review. *Medical Science Monitor*, Varsóvia, v.19, p.1013-1018, 2013.
56. Chacon R, Clara AW, Jara J, Armero J, Lozano C, El Omeiri N, et al. Influenza illness among case-patients hospitalized for suspected Dengue, El Salvador, 2012. *PLoS One*. 2015 Oct 20;10(10):e0140890.
57. Phadke VK, Omer SB. Maternal vaccination for the prevention of influenza: current status and hopes for the future. *Expert Rev Vaccines*. 2016 Oct;15(10):1255-80.
58. Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*. 2017 Jan 23;35(4):521-528.
59. PRYLUKA, D.; LOPARDO, G.; DACIUK, L.; STECHER, D.; BONVEHI, P. Severe acute respiratory disease in health-care workers during the influenza H1N1 pandemic in Argentina. *Journal of Infection in Developing Countries*, v.7, n.1, p.36-40, 2013.
60. EIBACH, D.; CASALEGNO, J.S.; BOUSCAMPERT, M.; BENET, T.; REGIS, C.; COMTE, B.; KIM, B.A.; VANHEMS, P.; LINA, B. Routes of transmission during a nosocomial influenza A(H3N2) outbreak among geriatric patients and healthcare workers. *The Journal of Hospital Infection*, Nova Iorque, v.86, n.3, p.188-93, 2014.
61. MITCHELL, R.; TAYLOR, G.; MCGEER, A.; FRENETTE, C.; SUH, K.N.; WONG, A.; KATZ, K.; WILKINSON, K.; AMIHOD, B.; GRAVEL, D. Understanding the burden of influenza infection among adults in Canadian hospitals: a comparison of the

- 2009-2010 pandemic season with the prepandemic and postpandemic seasons. *American Journal of Infection Control*, St. Louis, v. 41, n.11, p.1032-1037, 2013.
62. Ridgway JP, Bartlett AH, Garcia-Houchins S, Cariño S, Enriquez A, Marrs R, et al. Influenza among afebrile and vaccinated healthcare workers. *Clin Infect Dis*. 2015 Jun 1;60(11):1591-5.
63. GUTHRIE, J.A.; LOKUGE, K.M.; LEVY, M.H. Influenza control can be achieved in a custodial setting: pandemic (H1N1) 2009 and 2011 in an Australian prison. *Public Health*, Londres, v.126, n.12, p.1032-1037, 2012.
64. FINNIE, T.J.; COPLEY, V.R.; HALL, I.M.; LEACH, S. An analysis of influenza outbreaks in institutions and enclosed societies. *Epidemiology and Infection*, Cambridge, v.142, n.1, p.107-113, 2014.
65. DUNNING, A.J.; DIAZGRANADOS, C.A.; VOLOSHEN, T.; HU, B.; LANDOLFI, V.A.; TALBOT, H.K. Correlates of protection against influenza in the elderly: results from an influenza vaccine efficacy trial. *Clinical and Vaccine Immunology*, Washington, 2016.
66. IZURIETA, H.S.; THADANI, N.; SHAY, D.K.; LU, Y.; MAURER, A.; FOPPA, I.M.; FRANKS, R.; PRATT, D.; FORSHEE, R.A.; MACURDY, T.; WORRALL, C.; HOWERY, A.E.; KELMAN, J. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *The Lancet*, Nova Iorque, v.15, n.3, p.293-300, 2015.
67. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018 southern hemisphere influenza season September 2017 [Internet]. 2017[updated 2017 Sep 29; cited 2017 Oct 03]. Available from: [http://www.who.in/influenza/vaccines/virus/recomendations/2018 south/en/](http://www.who.in/influenza/vaccines/virus/recomendations/2018%20south/en/)
68. POLAND, G.A.; POLAND, C.M.; HOWE, C.L. Influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: making informed decisions. *The Lancet*, Nova Iorque, v.381, n9876, p.1437-1439, 2013.
69. HALSEY, N.A.; TALAAT, K.R.; GREENBAUM, A.; MENSAH, E.; DUDLEY, M.Z.; PROVEAUX, T.; SALMON, D.A. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine*, Amsterdam, S.5:F1-F67, 2015.
70. MILLER, E.R.; MORO, P.L.; CANO, M.; SHIMABUKURO, T.T. Deaths following vaccination: what does the evidence show? *Vaccine*, Amsterdam, v.33, n.29, p.3288-3292, 2015.
71. MICHIELS, B.; GOVAERTS, F.; REMMEN, R.; VERMEIRE, E.; COENEN, S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*, Amsterdam, v.29, n.49, p.9159-9170, 2011.
72. TRICCO, A.C.; CHIT, A.; SOOBIAH, C.; HALLET, D.; MEIER, G.; CHEN, M.H.; TASHKANDI, M.; BAUCH, C.T.; LOEB, M. Comparing influenza vaccine efficacy

against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, Londres, doi: 10.1186/1741-7015-11-153, 2013.

73. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2:CD004876. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.
74. DARVISHIAN, M.; GEFENAITE, G.; TURNER, R.M.; PECHLIVANOGLU, P.; VAN DER HOEK, W.; VAN DEN HEUVEL, E.R.; HAK, E. After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*, Oxford, v.67, n.7, p.734-744, 2014.
75. CHAN, T.C.; FAN-NGAI HUNG, I.; KA-HAY LUK, J.; CHU, L.W.; HON-WAI CHAN, F. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, Nova Iorque, v.15, n.3, p.226.e1-6, 2014.
76. BLYTH, C.C.; JACOBY, P.; EFFLER, P.V.; KELLY, H.; SMITH, D.W.; ROBINS, C.; WILLIS, G.A.; LEVY, A.; KEIL, A.D.; RICHMOND, P.C. Effectiveness of Trivalent Flu Vaccine in Healthy Young Children. *Pediatrics*, Springfield, v.133, n.5, e1218-25, 2014.
77. FERDINANDS, J.M.; OLSHO, L.E.; AGAN, A.A.; BHAT, N.; SULLIVAN, R.M.; HALL, M.; MOURANI, P.M.; THOMPSON, M.; RANDOLPH, A.G. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012. *The Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v.210, n.5, p.674-683, 2014.
78. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. 2012 Dec 17;31(1):49-57.
79. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kuszniertz G, Owen R, Wangchuk S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the global influenza b study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015 Aug;9 Suppl 1:3-12.
80. Palekar R, Rodriguez A, Cerpa M, Leite J, Aziz-Baumgartner E, Xu X, et al. Patterns of influenza b circulation-Latin America and the Caribbean, 2010-2015. [Internet]. In 9th Options for the Control of Influenza Conference; 2016 Aug 24-28; Chicago, United States. Abstracts. 2016. p. 206. Available from: <http://2016.isirv.org/sites/default/files/docs/2016/isirv-16-fp-web.pdf>
81. FLANNERY, B.; CLIPPARD, J.; ZIMMERMAN, R.K.; NOWALK, M.P.; JACKSON, M.L.; JACKSON, L.A.; MONTO, A.S.; PETRIE, J.G.; MCLEAN, H.Q.; BELONGIA, E.A.; GAGLANI, M.; BERMAN, L.; FOUST, A.; SESSIONS, W.; THAKER, S.N.; SPENCER, S.; FRY, A.M. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, January 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Atlanta, v.64, n.1, p.10-15, 2015.

82. WANG, C.S.; WANG, S.T.; LAI, C.T.; LIN, L.J.; LEE, C.T.; CHOU, P. Reducing major cause-specific hospitalization rates and shortening hospital stays after influenza vaccination. *Clinical Infectious Disease*, Chicago, v.39, n.11, p.1604-1610, 2004.
83. CASADO, I.; DOMÍNGUEZ, A.; TOLEDO, D.; CHAMORRO, J.; FORCE, L.; SOLDEVILA, N.; ASTRAY, J.; EGURROLA, M.; GODOY, P.; MAYORAL, J.M.; TAMAMES, S.; SANZ, F.; CASTILLA, J. Effect of influenza vaccination on the prognosis of hospitalized influenza patients. *Expert Review of Vaccines*, Londres, v.15, n.3, p.425-432, 2016.
84. MUNOZ, F.M. Safety of influenza vaccines in pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St. Louis, v.207, p.S33-37, 2012.
85. KAMIGAKI, T.; MIMURA, S.; TAKAHASHI, Y.; OSHITANI, H. Analysis of influenza transmission in the households of primary and junior high school students during the 2012-13 influenza season in Odate, Japan. *BMC Infectious Disease*, Londres, doi: 10.1186/s12879-015-1007-8, 2015.
86. PANNARAJ, P.S.; WANG, H.L.; RIVAS, H.; WIRYAWAN, H.; SMIT, M.; GREEN, N.; ALDROVANDI, G.M.; EL AMIN, A.N.; MASCOLA, L. School-located influenza vaccination decreases laboratory-confirmed influenza and improves school attendance. *Clinical Infectious Disease*, Chicago, v.59, n.3, p.325-332, 2014.
87. GATTÁS, V.L.; CARDOSO, M.R.; MONDINI, G.; MACHADO, C.M.; LUNA, E.J. Effectiveness of influenza vaccination of schoolchildren in the city of São Paulo, Brazil, 2009. *Influenza Other Respiratory Viruses*, Oxford, doi: 10.1111/irv.12328, 2015.
88. Gicquelais RE, Safi H, Butler S, Smith N, Haselow DT. Association of School-Based Influenza Vaccination Clinics and School Absenteeism--Arkansas, 2012-2013. *J Sch Health*. 2016 Apr;86(4):235-41.
89. MCLEAN, H.Q.; THOMPSON, M.G.; SUNDARAM, M.E.; KIEKE, B.A.; GAGLANI, M.; MURTHY, K.; PIEDRA, P.A.; ZIMMERMAN, R.K.; NOWALK, M.P.; RAVIOTTA, J.M.; JACKSON, M.L.; JACKSON, L.; OHMIT, S.E.; PETRIE, J.G.; MONTO, A.S.;
90. Ciszewski A1. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018 Jan 4;36(2):202-206. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.078. Epub 2017 Dec 6.
91. Goeijenbier M1, van Sloten TT2, Slobbe L3, Mathieu C4, van Genderen P3, Beyer WEP5, Osterhaus ADME6. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine*. 2017 Sep 12;35(38):5095-5101. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.095. Epub 2017 Aug 12.
92. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015 Mar 17;13:53.

93. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ*. 2016 Oct 4;188(14):E342-E351. Epub 2016 Jul 25.
94. CAMPANHA nacional de vacinação contra gripe 2017 – doses aplicadas por grupos com comorbidades total Brasil. Ministério da Saúde (DATASUS), 2017. Disponível em: <http://sipni.datasus.gov.br/si-pni-web/faces/relatorio/consolidado/dosesAplicadasCampanhaInfluenza.jsf>. Acesso em: 20 jun. 2017.
95. Lall D, Cason E, Pasquel FJ, Ali MK, Narayan KM. Effectiveness of Influenza Vaccination for Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Low- and Middle-Income Countries. *COPD*. 2016;13(1):93-9.
96. KHARBANDA, E.O.; VAZQUEZ-BENITEZ, G.; LIPKIND, H.; NALEWAY, A.; LEE, G.; NORDIN, J.D. Inactivated influenza vaccine during pregnancy and risks for adverse obstetric events. *Obstetrics and Gynecology*, Nova Iorque, v.122, n.3, p.659-667, 2013.
97. KHARBANDA, E.O.; VAZQUEZ-BENITEZ, G.; LIPKIND, H.; NALEWAY, A.; LEE, G.; NORDIN, J.D. Inactivated influenza vaccine during pregnancy and risks for adverse obstetric events. *Obstetrics and Gynecology*, Nova Iorque, v.122, n.3, p.659-667, 2013.
98. FELL, D.B.; PLATT, R.W.; LANES, A.; WILSON, K.; KAUFMAN, J.S.; BASSO, O.; BUCKERIDGE, D. Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, Oxford, v.122, n.1, p.17-26, 2015.
99. Li R, Stewart B, McNeil MM, Duffy J, Nelson J, Kawai AT, et al. Post licensure surveillance of influenza vaccines in the Vaccine Safety Datalink in the 2013-2014 and 2014-2015 seasons. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Aug;25(8):928-34.
100. LI-KIM-MOY, J.; YIN, J.K.; RASHID, H.; KHANDAKER, G.; KING, C.; WOOD, N.; MACARTNEY, K.K.; JONES, C.; BOOY, R. Systematic review of fever, febrile convulsions and serious adverse events following administration of inactivated trivalent influenza vaccines in children. *Euro Surveillance*, Estocolmo, v.20, n.24. pii: 21159, 2015.

Outras informações podem ser obtidas nos seguintes endereços:

www.saude.gov.br/svs (Secretaria de Vigilância em Saúde/MS)
www.saude.sp.gov.br/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/
www.who.int/en/ (Organização Mundial de Saúde)
www.paho.org (Panamerican Health Organization)
www.cdc.gov (Centers Diseases Control)
www.anvisa.gov.br (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
www.eswi.org (European Scientific Working Group On Influenza)
www.nih.gov (U.S. National Institute of Health)
www.nejm.com (The New England Journal of Medicine)

Elaboração

Ana Carolina Cunha Marreiros – CGPNI/DEVIT/SVS/MS
Antonia Maria da Silva Teixeira - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Daiana Araújo da Silva - URI/CGDT/ DEVIT /SVS/MS
Karla Calvette Costa - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Marcelo Pinheiro Chaves - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Regina Célia Mendes dos Santos Silva - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Renata Cristina Freitas Rebelo - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Sandra Maria Deotti Carvalho - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Sirlene de Fátima Pereira - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Walquiria Aparecida Ferreira de Almeida- URI/CGDT/ DEVIT /SVS/MS

Colaboração

Ana Goretti Kalume Maranhão - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Erik Vaz da Silva Leocádio – CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Isabella Lima Siman- CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Laís Martins de Aquino - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS
Líbia Roberta de Oliveira Souza- URI/CGDT/ DEVIT /SVS/MS
Lucia Ferro Bricks – Médica Pediatra -MD, PhD
Marcelo Marques Catunda - CGPNI/ DEVIT /SVS/MS

Divisão de Imunização/CVE/CCD/SES-SP, 27 de abril 2018