

Campanha Nacional de Vacinação Contra Influenza

National Vaccination Campaign Against Influenza

Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Centro de Vigilância Epidemiológica - “Prof. Alexandre Vranjac”. Divisão de Imunização. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil

1. Introdução

A influenza (gripe) 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 mundiais. 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.

Os vírus influenza, pertencentes à família *Orthomyxoviridae*, subdividem-se em três tipos: A, B e C, de acordo com sua diversidade antigênica, podendo apresentar mutações. Os vírus influenza A e B são responsáveis por epidemias sazonais, com duração variável, e frequentemente associadas ao aumento das taxas de hospitalização e óbito.

O período de incubação dos vírus influenza varia entre um e quatro dias. A maioria das pessoas infectadas recupera-se dentro de uma a duas semanas. Entretanto, nas crianças, gestantes, puérperas, idosos e pessoas com doenças crônicas, a infecção pelo vírus influenza pode levar às formas clinicamente graves como as infecções respiratórias agudas, pneumonias e desfecho desfavorável.

É importante esclarecer que as manifestações clínicas envolvendo o trato respiratório muitas vezes são causadas por outros tipos de vírus

como o rinovírus (resfriado comum), o vírus sincicial respiratório, o adenovírus, entre outros. A cocirculação desses vírus, também, é frequente durante o período sazonal da influenza e não são prevenidos pela vacina, uma vez que é específica para as cepas dos vírus influenza incluídas na sua composição.

Em consonância com o Guia de Vigilância em Saúde (Ministério da Saúde, 2014), considera-se caso suspeito de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG): indivíduo de qualquer idade com Síndrome Gripal (SG) – em maiores de seis meses, caracterizada por febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia - e que apresente dispneia ou saturação de $O_2 < 95\%$ ou desconforto respiratório. Para indivíduos a partir de seis meses, a SG é caracterizada por febre de início súbito, mesmo que referida, e sintomas respiratórios.

Em 2016, no período compreendido entre a Semana Epidemiológica (SE) 1 e SE 14, foram registrados 886 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por Influenza, incluindo 96 óbitos, no Estado de São Paulo.

A maioria dos casos e óbitos de Influenza A (H1N1)pdm09 concentrou-se na área de abrangência do Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) de São José do Rio Preto e nos 39 municípios da Grande São Paulo, na área de abrangência das GVE-I, VII, VIII, IX, e X.

Considerando-se a situação epidemiológica relativa aos níveis altos de atividade do vírus influenza A(H1N1)pdm09 notificados na região de abrangência do GVE de São José do Rio Preto, com 237 casos e 18 óbitos, já estão sendo vacinados desde o dia 23 de março. Os mesmos grupos já vacinados durante as Campanhas de Vacinação, ou seja, as crianças entre 6 meses a menores de 5 anos de idade, gestante, puérperas, pessoas com 60 anos ou mais de idade, portadores de doenças crônicas, os trabalhadores da saúde e as população privadas de liberdade. A população alvo é de cerca de 300.000 pessoas.

Considerando-se a situação epidemiológica nos 39 municípios da Grande São Paulo, na área de abrangência das GVE-I, VII, VIII, IX, e X, com 354 casos e 47 óbitos relacionados ao vírus influenza A(H1N1) pdm09, decidiu-se também pela antecipação da Campanha contra a Influenza nos 39 municípios da Região Metropolitana do Estado de São Paulo. As ações de vacinação tiveram início no dia 4 de abril, por etapas, estão sendo vacinados os mesmos grupos prioritários, com uma população alvo de cerca de 5 milhões de pessoas.

As ações de vacinação no interior do Estado de São Paulo, terão início no dia 30 de abril (sábado).

Essa estratégia de vacinação tem como objetivo minimizar a ocorrência da doença, internações e óbitos atribuíveis ao vírus influenza nesses grupos, que tem maior risco de evoluir com complicações.

2. Campanha de vacinação contra influenza

A população alvo a ser vacinada serão os mesmos grupos prioritários vacinados durante as Campanhas Nacionais, no período de 30 de abril a 20 de maio de 2016.

A população alvo no Brasil será de 49.880.838 pessoas e no Estado de São Paulo será de 11.900.190 pessoas. A meta será de vacinar 80% dessa população alvo, ou seja, 9.520.152 pessoas.

2.1. Vacina Influenza

Segundo a recomendação da Organização Mundial da Saúde para a temporada do hemisfério Sul, cada dose da vacina Influenza, contém cepas do vírus Myxovírus influenza inativados, fragmentados e purificados, correspondentes aos antígenos hemaglutinina (HA):

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- A/Hong Kong/4891/2014(H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)

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

2.2. Esquema de vacinação

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

Deve ser considerado o esquema de duas doses para as crianças menores de 5 anos de idade que serão vacinadas pela primeira vez ou que desconhecem estado vacinal, devendo-se agendar a segunda dose para 30 dias após a 1ª dose.

A tabela abaixo detalha o esquema de vacinação, para primovacinados, de acordo com a idade da pessoa que será vacinada.

Obs 1: a criança com idade entre 6 meses e 8 anos e 11 meses de idade, que recebeu duas doses da vacina influenza em anos anteriores, deverá receber apenas uma dose em 2016.

Tabela 3. Esquema vacinal, número de doses e volume

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
Crianças de 3 a 8 anos de idade	2 doses	0,5 ml	Intervalo mínimo de 4 semanas
Crianças a partir de 9 anos de idade e adultos	Dose única	0,5 ml	—

Fonte: CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Obs 2: a criança com idade entre 6 meses e 8 anos e 11 meses de idade, que recebeu apenas uma dose da vacina da influenza em anos anteriores, deverá receber duas doses em 2016.

2.3. Grupos prioritários a serem vacinados

- Crianças de 6 meses a menores de 5 anos de idade.
- Gestantes em qualquer período da gestação. A vacina influenza poderá ser aplicada em qualquer período da gestação, é um produto inativado que contém apenas fragmentos do vírus.
- Puérperas: mulheres no período até 45 dias após o parto
- Pessoas com 60 anos ou mais de idade
- Trabalhadores da saúde dos serviços públicos e privados
- Indígenas
- Pessoas portadoras de doenças crônicas (conforme listagem definida pelo Ministério da Saúde em conjunto com sociedades científicas, ver ANEXO). As pessoas com doença crônica poderão ser vacinadas mediante indicação médica ou

receita do (s) medicamento (s) que faz uso devido a doença crônica.

- População privada de liberdade e funcionários do sistema prisional das penitenciárias vinculadas à Secretaria da Administração Penitenciária (SAP/ESP) e os adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas.

2.4. Via de administração

Deve-se adotar a via de administração intramuscular.

2.5. Conservação e utilização após a abertura do frasco

A vacina deve ser armazenada e transportada entre +2°C e +8°C. Não deve ser congelada. Poderá ser utilizada no máximo até 7 (sete) dias após a abertura do frasco, desde que sejam mantidas as condições assépticas e a temperatura entre + 2°C e +8°C.

2.6. Contraindicações

A vacina influenza está contraindicada nas seguintes situações:

Tabela 4. Especificações da vacina influenza que será utilizada na 18ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza, Brasil, 2016

Laboratório produtor	Instituto Butantan e Instituto Butantan/Sanofi Pasteur-França
Indicação de usos	Indicação de uso: uso adulto e pediátrico acima de 06 meses; Contraindicada para uso por indivíduos com hipersensibilidade sistêmica conhecida ao ovo ou a qualquer outro componente da fórmula Frasco - ampola multidose com 10 doses de 0,5 mL
Apresentação	
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/Califórnia/7/2009(H1N1) pdm 09; A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2); B/Brisbane/60/2008; timerosal, 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 formaldeído.
Conservação	Conservar em temperatura entre +2°C e +8°C e ao abrigo da luz. Não congelar.
Utilização após Abertura do frasco	Pode ser utilizada no máximo até 7 (sete) dias desde que mantidas as condições assépticas e a temperatura entre +2°C e +8°C.

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

- Pessoas com história de reação anafilática prévia ou alergia grave relacionada a ovo de galinha e seus derivados, assim como a qualquer componente da vacina.
- Pessoas que apresentaram reação anafilática em dose anterior.

2.7. Precauções

- Em doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro.
- Para pessoas com história pregressa de Síndrome de Guillain Barré

(SGB) recomenda-se avaliação médica criteriosa, observando-se o risco-benefício da vacina.

2.8. Estudos de eficácia e duração da proteção

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.

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.

2.9. Contraindicações

A vacina é contraindicada para pessoas com história de reação anafilática prévia em doses anteriores bem como a qualquer componente da vacina ou alergia grave relacionada a ovo de galinha e seus derivados.

Reações anafiláticas graves a doses anteriores também contraindicam doses subsequentes.

2.10. Precauções

- Em doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro;
- Para pessoas com história progressiva de Síndrome de Guillain Barré (SGB) recomenda-se avaliação médica criteriosa, observando-se o risco-benefício da vacina.

2.11. Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação

A vacina influenza tem um perfil de segurança excelente e é bem tolerada. É constituída por vírus inativados, o que significa que contém somente vírus mortos e não causam a doença. Os processos agudos respiratórios (gripe e resfriado) após a administração da vacina significam processos coincidentes e não estão relacionados com a vacina. Entende-se por evento adverso pós-vacinação (EAPV) todo agravo à saúde relacionado temporalmente à vacinação, causado ou não pela vacina administrada. Esses eventos podem ser relacionados à composição da vacina, aos indivíduos vacinados, à técnica de aplicação, ou, a coincidência com outros agravos.

Manifestações locais: as manifestações locais como dor e sensibilidade no local da injeção, eritema e enduração ocorrem em 10% a 64% dos pacientes, sendo benignas e autolimitadas geralmente resolvidas em 48 horas. Em quase todos os casos há uma recuperação espontânea e não requerem atenção médica. Os abscessos normalmente encontram-se associados com infecção secundária ou erros na técnica de aplicação.

Manifestações sistêmicas: é possível também que apareçam manifestações gerais

leves como febre, mal estar e mialgia que podem começar entre 6 e 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias. As reações anafiláticas são raras e podem ser devido à hipersensibilidade a qualquer componente da vacina. As reações anafiláticas graves relacionadas a doses anteriores também contraindicam doses subsequentes.

Manifestações neurológicas: raramente algumas vacinas de vírus vivos atenuados ou mortos podem anteceder a Síndrome de Guillain Barré (SGB), que se manifesta clinicamente como polirradiculoneurite inflamatória com lesão de desmielinização, parestesias e déficit motor ascendente de intensidade variável. Geralmente, os sintomas aparecem entre 1 a 21 dias, no máximo até 6 semanas após a exposição ao possível agente desencadeante. Observou-se associação da SGB, após a utilização da vacina contra influenza suína, que não é mais utilizada. A vacinação de pessoas com antecedente de SGB deve ser discutida com o médico do paciente, observando-se o risco-benefício da vacina.

Narcolepsia: é um distúrbio do sono caracterizado por sonolência excessiva durante o dia, mesmo quando a pessoa dormiu bem à noite. Os ataques de sono podem ocorrer a qualquer momento e em situações inusitadas, dirigindo o carro, trabalhando, etc. 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.

Notificação: notificar os eventos adversos graves em até 24 horas:

- reação anafilática;
- manifestações neurológicas

A exemplo do que já é orientado para as outras vacinas, na ocorrência das seguintes situações abaixo, com o objetivo de afastar qualquer associação com a vacina, a notificação também deverá ser realizada em 24 horas:

- hospitalização por 24 horas;
- disfunção ou incapacidade significativa e/ou persistente (sequela);
- evento que resulte em anomalia congênita;
- risco de morte;
- óbito.

A notificação deverá ser realizada para a Central/CVE/CCD/SES-SP, pelo telefone 0800555466 ou pela notificação online: www.cve.saude.sp.gov.br/htm/notifica_rapi.htm

VACINA PNEUMOCÓCICA

1.1. 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 8° C e não pode ser congelada.

3.2. Imunogenicidade de duração da proteção

Cerca de 2 a 3 semanas após a vacinação é 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.

3.3. 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);
- doenças crônicas cardiovasculares, pulmonares, renais, metabólicas (diabetes mellitus), hepáticas e hemoglobinopatias;
- imunodeprimidos: transplantados, com neoplasias, infectados pelo HIV.

Nesse momento, não se 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.

3.4. 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.

3.5. Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação

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

3.6. 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.

4. VACINA DIFTERIA E TÉTANO (dT)

4.1. Composição, apresentação, dose e conservação

Cada dose da vacina é composta dos toxoides 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.

4.2. 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.

4.3. 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.

4.4. 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.

4.5. Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação

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

4.6. Eventos adversos

- manifestações locais como discreta dor local, eritema e edema são frequentes. 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. Cefaleia, mal estar e mialgia ocorrem com menor frequência.
- anafilaxia e manifestações neurológicas são extremamente raras.

Tabela 5. Categorias de risco clínico com indicação da vacina influenza sazonal. Brasil 2016

Categoria de risco clínico	Indicações
Doença respiratória crônica	Asma em uso de corticoide 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 (Obs: Índice de Massa Córpoarea (peso/altura ²))
Transplantados	Órgãos sólidos Medula óssea
Portadores de trissomias	Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter e outras trissomias

Fonte: Ministério da Saúde

Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico “Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza” 2016.
 2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4ª. Edição, Brasília, 2014.
 3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3ª. Edição, Brasília, 2014.
 4. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2014-15. *MMWR* 2014;63:691-9.
 5. Daufenbach LZ et al. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006. *Epidemiol Serv Saúde* 2009;18(1):29-44.
 6. Englund JA; Walter EB; Fairchok MP; Monto AS; Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedule in 6 to 23 month old children. *Pediatrics* 2005;115:1039-47.
 7. Jefferson T; Rivetti A; Harnden A et AL. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004879.
 8. Negri et al. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005;23:2851-61.
 9. Neuzil KM; Dupont WD; Wright PF et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccine against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:733-40.
 10. Nichol KL et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.
 11. Mullooly JP et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
 12. Osterholm M; Kelly NS; Sommer A; Belongia E. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Dis* 2012;12:36-44.
 13. Ribeiro AF; Pellini ACG; Kiatagawa BY; Marques Madalosso G; Figueira GCN et al. Risk factors for death from influenza A(H1N1)pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. *PloSOne* 10(3):e0118772. doi10.1371/journal.pone.0118772.
 14. São Paulo. CVE. Informe Técnico Influenza 2014. Disponível em www.cve.saude.sp.gov.br acesso em 24 de abril de 2014.
 15. Sato AP, Antunes JLF, Moura RF, Andrade FB, Duarte YAO, Lebrão ML. Factors associated to vaccination against influenza among elderly in a large Brazilian metropolis. *PloSOne*.doi10.1371/journal.pone.0123840.
 16. Steinhoff MC et al. Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants. *N England J Med* 2010;362:1644-6.
 17. Shuler CM; Iwamoto M; Bridges CB et al. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics* 2007;119:e587-95.
 18. Zaman K et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:155-64.
 19. Li KM; Yin, JK; Rashid H; Khandaker G; King C; Wood N; Macartney KK; 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.
-
-