

## Impacto da vacinação contra Influenza em pacientes pertencentes à grupos de risco diagnosticados pelo Instituto Adolfo Lutz de São José do Rio Preto

*Impact of Influenza vaccination on risk groups patients diagnosed by the Institute Adolfo Lutz Regional Laboratory Center located in São José do Rio Preto, São Paulo*

Fernanda Binhardi<sup>a\*</sup>, Milena Santi<sup>a</sup>, Ana Lemos<sup>a</sup>, Laisla Martins<sup>a</sup>, Brígida Meneghello<sup>b</sup>, Rosa Marcusso<sup>b</sup>, Erica Pagnoca<sup>a</sup>, Maricélia Flores<sup>a</sup>, Márcia Soares<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Laboratório Regional Instituto Adolfo Lutz, Núcleo de Ciências Biomédicas, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

<sup>b</sup> Instituto de Infectologia Emílio Ribas – Grupo de Neurociências, São Paulo, São Paulo, Brasil.

\* Correspondência: fernanda.tolentino@ial.sp.gov.br

### RESUMO

**Introdução:** Influenza é uma infecção respiratória viral, de elevada transmissibilidade e distribuição global, sendo responsável por elevados índices de hospitalização e mortalidade. A vacinação é uma medida efetiva e uma importante estratégia de controle. **Objetivo:** avaliar o impacto da vacinação em crianças menores de cinco anos, idosos acima de 60 anos e gestantes. **Métodos:** estudo observacional retrospectivo de levantamento de dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) referente aos exames de Influenza realizados no Instituto Adolfo Lutz Regional de São José do Rio Preto, de janeiro de 2018 a dezembro de 2019. **Resultados:** foram analisadas 1468 amostras de secreção respiratória de pacientes com suspeita de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e 56 fragmentos do trato respiratório de óbitos suspeitos SRAG. As taxas de positividade para influenza foram: 10,6% em crianças, 25,2% em idosos e 28,8% em gestantes, sendo a maioria, não imunizados (84; 78,6 e 61%), respectivamente. Dos óbitos, 14,2% foram positivos para o vírus Influenza e 100% não eram imunizados. **Conclusão:** Nos grupos estudados, encontramos possível associação entre o papel da vacinação na prevenção da infecção por Influenza. Cabe ressaltar que a maioria dos pacientes diagnosticados com SRAG não foram vacinados, incluindo todos os óbitos, ratificando a importância da vacinação nos grupos prioritários.

### ABSTRACT

**Introduction:** Influenza is a viral respiratory infection, with high transmissibility and global distribution, being responsible for high rates of hospitalization and mortality. The vaccination is a effective measure and an important control strategy. **Objective:** to evaluate the vaccination impact on children under five, elderly people over 60 and pregnant women. **Methods:** a results survey of Influenza were done at the Instituto Adolfo Lutz Regional of São José do Rio Preto, in the period from January 2018 to December 2019. **Results:** a total of 1468 samples of respiratory secretion from patients with suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and 56 respiratory tract fragments of suspected SARS deaths were analyzed. The positivity rates for influenza in each group were: 10.6% in children, 25.2% in the elderly and 28.8% in pregnant women, the majority of whom were not immunized (84; 78.6 and 61%), respectively. In relation to the deaths, 14.2% were positive for the Influenza virus and 100% were not immunized. **Conclusion:** In the studied groups, vaccination played an important role in the prevention of Influenza infection. It should be noted that most patients diagnosed with SARS were not vaccinated, including all deaths, confirming the importance of vaccination in the priority groups.

### HISTÓRICO DO ARTIGO

Enviado: 27 junho 2021

Aceito: 20 junho 2022

Publicado: 07 outubro 2022

### PALAVRAS-CHAVE

Influenza; vacinação; grupos prioritários

### KEYWORDS

Influenza; vaccination; priority groups

### Introdução

Os vírus influenza, mundialmente distribuídos, atingem de três a cinco milhões de pessoas anualmente. São responsáveis por elevados índices de morbidade, hospitalização e mortalidade em todo o mundo, envolvendo altos custos econômicos e sociais, apesar de ser uma doença evitável.<sup>1,2</sup> A vacinação é a medida de saúde pública mais efetiva contra a influenza e suas complicações, sendo considerada uma importante estratégia de controle, por reduzir os índices de hospitalizações e óbitos, além dos gastos com medicamentos.<sup>3</sup>

O Brasil possui um dos programas de imunização mais extensos do mundo e desde 1999 a vacina contra Influenza é fornecida gratuitamente em todo o território nacional.<sup>2</sup> A vacinação para influenza sazonal inicialmente era disponibilizada apenas para idosos acima de 60 anos e alguns grupos de risco. Gradualmente, outros grupos foram incluídos como

prioritários e, atualmente, são contempladas crianças de 6 meses a menores de 6 anos de idade, gestantes e puérperas até 45 dias após o parto, professores de instituições públicas e privadas, povos indígenas, pessoas com doenças crônicas não-transmissíveis e outras condições clínicas especiais (com prescrição médica), pessoas com deficiência permanente, forças de segurança e salvamento, forças armadas, caminhoneiros, trabalhadores de transporte coletivo rodoviário, trabalhadores portuários, além da população privada de liberdade, internos (incluindo adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medida socioeducativa) e funcionários do sistema prisional.<sup>4,5</sup>

Os profissionais de saúde, também incluídos nos grupos prioritários para vacinação, são considerados estratégicos para evitar a transmissão dos vírus Influenza aos pacientes de alto risco.<sup>2,4</sup> A Organização Mundial da Saúde recomenda que três populações-chave devam ser priorizadas para vacinação contra influenza, dentre elas

estão as gestantes, as crianças menores de cinco anos e os idosos.<sup>6</sup>

Embora a vacinação contra influenza seja recomendada e permaneça como medida prioritária anualmente, a cobertura vacinal tem apresentado queda nos últimos anos, especialmente em crianças menores de cinco anos e gestantes. Considera-se que a baixa cobertura vacinal que vem ocorrendo nos últimos anos seja multifatorial e está relacionada principalmente à dificuldade de acesso as vacinas e à falta de confiança e conhecimento em relação aos benefícios e a segurança da vacina contra Influenza.<sup>4, 6</sup>

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da vacinação nos principais grupos de risco para Influenza: crianças menores de cinco anos, idosos acima de 60 anos e gestantes.

## Métodos

### Delimitação do estudo

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo com levantamento de banco de dados do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), fichas de notificação e planilhas de exames laboratoriais referentes as amostras de pacientes internados com suspeita de SRAG, enviadas para o diagnóstico de Influenza ao laboratório de referência, Centro de Laboratório Regional Instituto Adolfo Lutz de São José do Rio Preto-X, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Adolfo Lutz (CAAE: 30692720.8.0000.0059).

### Amostragem

A estratégia de busca dos dados aconteceu em duas fases, sendo a primeira fase de levantamento dos exames de (qPCR) para o diagnóstico de SRAG cadastrados no GAL e obtenção das informações relacionadas ao quadro clínico e sintomas apresentados, obtidas nas fichas de notificação de cada paciente. Na segunda fase, os resultados de Biologia Molecular (qPCR) foram obtidos das planilhas de exames laboratoriais do laboratório de referência. Foram considerados apenas os resultados obtidos por qPCR.

Foram incluídos no estudo os resultados referentes a indivíduos pertencentes aos grupos de risco: crianças menores de cinco anos, idosos acima de 60 anos e gestantes, internados com sinais de gravidade e com suspeita de Síndrome Respiratória Aguda Grave. Todos os óbitos com quadro clínico de doença respiratória aguda grave, independentemente dos sintomas apresentados, foram considerados como caso de SRAG.

Foram excluídos do estudo os resultados referentes a indivíduos que não pertenciam aos grupos de riscos deste estudo ou cuja internação e/ou coleta de amostras tenha ocorrido fora do período do estudo.

## Análise Estatística

Os dados foram tabulados em planilha do Excel, e exportados para o SPSS 21, tratados por meio de estatística descritiva, com cálculos de percentuais, médias, frequências e apresentados em forma de tabelas. Na comparação dos escores entre os grupos, foi utilizado o teste do Qui-quadrado, um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

No período do estudo foram cadastrados no sistema 1468 amostras de secreção respiratória provenientes de pacientes com suspeita de SRAG, pertencentes aos grupos de risco, internados em hospitais da região noroeste do Estado de São Paulo e 56 fragmentos do trato respiratório provenientes de óbitos suspeitos SRAG. A distribuição entre os grupos de risco é apresentada na Figura 1.

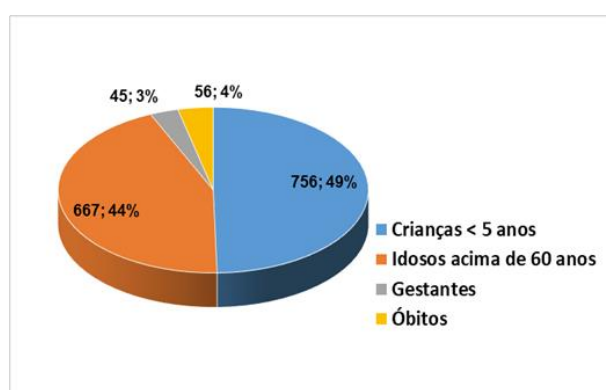


Figura 1: Distribuição das amostras suspeitas de SRAG, entre os grupos de risco.

### Crianças menores de 5 anos

A positividade para o vírus Influenza, encontrada nas amostras de secreção respiratórias de crianças menores de cinco anos foi de 10,6% (80/756).

O vírus Influenza A predominou dentre as amostras de secreção respiratórias positivas, sendo 70 amostras positivas para Influenza A e 10 para Influenza B. Das amostras de Influenza A, 56 foram da linhagem H1N1pdm09 (H1N1) e 14 da H3 linhagem sazonal (H3) (Figura 2). Com relação à vacinação, 84% destas crianças positivas não foram vacinadas (Figura 5).

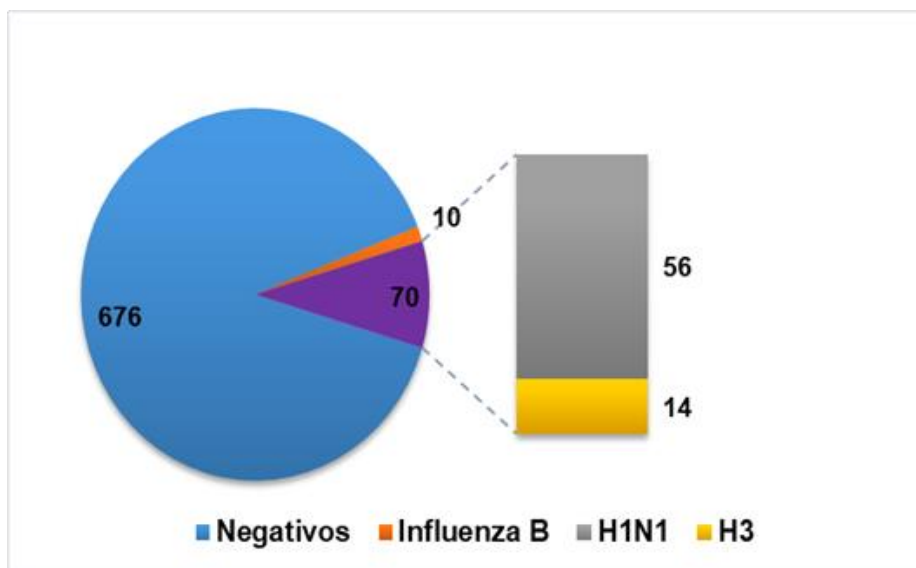


Figura 2. Distribuição dos vírus Influenza entre crianças menores de 5 anos.

### Idosos acima de 60 anos

A positividade para o vírus Influenza, encontrada nas amostras de secreção respiratórias de idosos acima de 60 anos foi de 25,2% (168/667).

O vírus Influenza A, assim como nas crianças, predominou dentre as amostras de secreção respiratórias positivas dos idosos, totalizando 92,9% (156/168) dos casos, os 7,1% (12/168) restantes foram

Influenza B. Das amostras de Influenza A, 70,5% (110/156) foram da linhagem H1N1pdm09 (H1N1), 26,9% (42/156) H3 linhagem sazonal (H3) e 2,6% (4/156) Influenza A não subtipável (Figura 3).

Com relação à vacinação, aproximadamente 78,6% (132/168) das amostras positivas eram de idosos não vacinados (Figura 5).

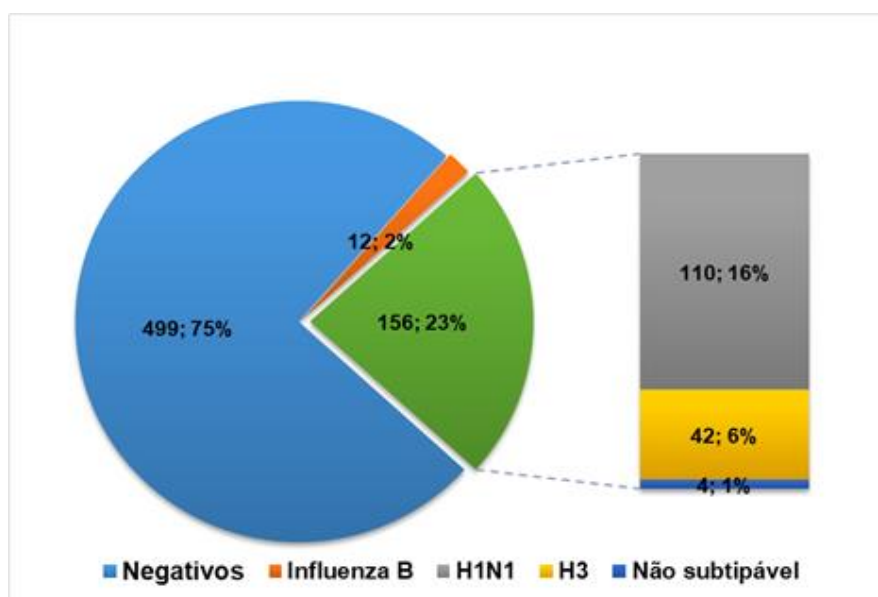


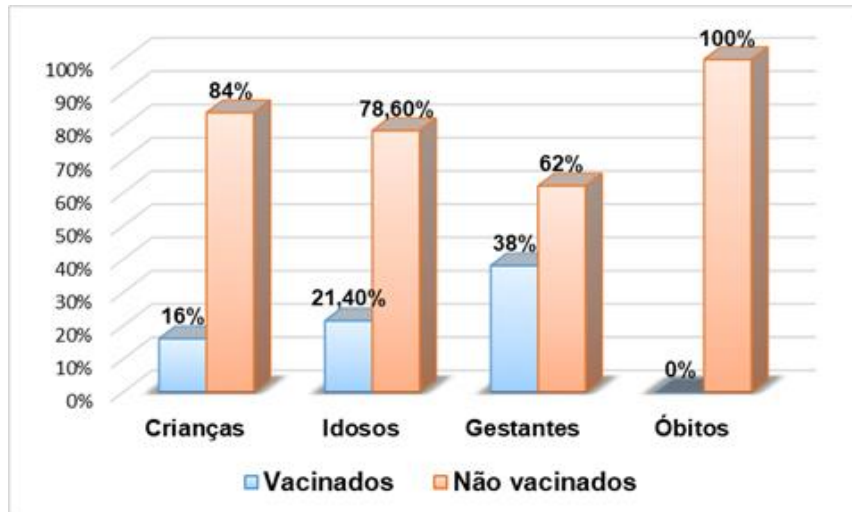
Figura 3. Distribuição dos vírus Influenza entre idosos acima de 60 anos.

### Óbitos

Foram analisados os resultados de 56 fragmentos do trato respiratório dos casos de óbitos. Oito amostras foram positivas para o vírus Influenza, das quais sete foram H1N1pdm09 e um H3 linhagem sazonal.

### Vacinação

A maioria dos pacientes que apresentaram resultado positivo para SRAG, em todos os grupos de risco, incluindo todos os óbitos, não tomaram a vacina, como pode ser visualizado na Figura 4.



**Figura 4.** Percentual de indivíduos vacinados e não vacinados contra Influenza dentre os casos positivos.

Na tabela 1 estão demonstrados os dados estatísticos, no qual pode ser observada uma relação significativa entre o perfil crianças menores de 5 anos, maior vacinação e menor taxa de infectados com  $p \leq 0,001$ , a relação contrária foi observada entre o grupo

de idosos, os quais vacinaram menos e apresentaram maior taxa de infecção ( $p \leq 0,001$ ). Não houve relação significativa entre os perfis e os subtipos de vírus ( $p = 0,558$ ).

**Tabela 1.** Análise estatística dos dados

Perfil	TOTAL n=1524	NEGATIVO n=1255 (82,3%)	POSITIVO n=269 (17,7%)		
			Total n=269	Vacinado n=108 (40,1%)	não vacinado n=161 (59,9%)
Gestante	45 (3,0%)	32 (2,5%)	13 (4,8%)	5 (4,5%)	8 (5,0%)
Idoso	667 (43,8%)	499 (39,8%)	168 (62,5%)	36 (33,3%)	132 (82,0%)
Criança	756 (49,6%)	676 (53,9%)	80 (29,7%)	67 (62,2%)	13 (8,1%)
Óbito	56 (3,7%)	48 (3,8%)	8 (3,0%)	-----	8 (5,0%)

Teste Qui quadrado;  $p_{\text{positivo} \times \text{negativo}} \leq 0,001$ ;  $p_{\text{vacinado} \times \text{não vacinado}} \leq 0,001$

## Discussão

Neste estudo, realizou-se um levantamento dos resultados das análises laboratoriais obtidas no biênio 2018-2019, de amostras de secreção respiratória provenientes dos principais grupos de risco para Influenza: crianças menores de cinco anos, idosos acima de 60 anos e gestantes, para avaliar o impacto da vacinação sobre estes grupos. Os achados evidenciaram um cenário alarmante nos grupos de risco avaliados causado pela ausência da vacinação contra a Influenza em termos de hospitalizações e mortes.

A população pediátrica é particularmente vulnerável às infecções respiratórias de etiologia viral.<sup>7, 8</sup> Estima-se que anualmente, de 15 a 45% das crianças são infectadas pelo vírus influenza e que, aos seis anos de idade, a maioria delas já foram infectadas pelo vírus influenza ao menos uma vez.<sup>9</sup> Além disso, a cada ano em todo o mundo, cerca de 870.000 crianças menores de 5 anos e 300.000 menores de um ano são hospitalizadas devido à

gripe, e entre 28.000 e 112.000 crianças menores de cinco anos morrem devido a causas relacionadas à influenza, a maioria delas em países em desenvolvimento.<sup>9,10</sup>

No atual estudo, o predomínio de Influenza A do subtipo H1N1pdm2009 (56/70) nas amostras de crianças menores de cinco anos corroboram com diversos trabalhos que relatam o vírus Influenza A H1N1pdm2009 como o mais frequente em crianças menores de 5 anos.<sup>11,12</sup>

Além disso, a linhagem H1N1pdm2009 do vírus Influenza A tem sido descrita como a mais frequentemente relacionada a internações e quadros graves em crianças menores de 2 anos. Fato que podemos observar em um estudo conduzido por Jané e colaboradores,<sup>12</sup> onde esse mesmo vírus foi responsável por mais de 63% das crianças menores de 2 anos, em consonância com nossos dados. É importante destacar que 67 das 80 crianças não vacinadas foram infectadas, ressaltando o papel essencial da vacina nesses grupos

prioritários.

A importância da vacinação também pôde ser observada em um estudo realizado em países da América latina com crianças de 6 meses a 2 anos de idade, o qual evidenciou-se que nas crianças vacinadas previamente ou durante o período do estudo as chances de hospitalização devido à SRAG associada à Influenza tiveram uma redução de 43% quando comparadas às crianças não vacinadas no mesmo período.<sup>13</sup>

As crianças possuem importante contribuição na disseminação da infecção, especialmente entre familiares e comunidade (escolas e creches), devido à liberação do vírus Influenza em crianças ser mais prolongada, em função da imaturidade de seus sistemas imunológicos.<sup>1,14,15</sup> Em estudo conduzido por Tsang e colaboradores<sup>1</sup> também foram evidenciados os benefícios da vacinação de crianças e adolescentes na redução da disseminação do vírus influenza em toda a comunidade e em especial, para membros da mesma família.

Em idosos, as infecções respiratórias representam a segunda causa de internações hospitalares e a terceira causa de óbito.<sup>16</sup> Estudos relacionam a evolução desfavorável das infecções respiratórias em idosos à presença de doenças crônicas, deficiências nos mecanismos de defesa e resposta fraca de anticorpos à vacinação.<sup>17-20</sup>

Neste estudo, em torno de 25% das amostras de secreção respiratórias de idosos acima de 60 anos foram positivas para o vírus Influenza, das quais 92,9% eram Influenza A e as demais Influenza B. Nossos dados apresentam concordância com os divulgados em todo o estado de São Paulo, onde 25% dos casos confirmados para influenza eram idosos acima de 60 anos e a positividade para Influenza A esteve em torno de 95%.<sup>7</sup>

Semelhante ao grupo das crianças, um dos pontos mais relevantes do atual estudo, foi o alto percentual de amostras positivas (cerca de 82%) obtidas a partir de idosos não vacinados. A adesão à vacinação nesses grupos é primordial pois a mesma contribui para a redução da morbimortalidade em idosos, nos quais quase sempre há evolução do quadro para pneumonia.<sup>16, 20</sup> De acordo com o estudo conduzido na Argentina por Roses e Bonvehí,<sup>21</sup> a eficácia da vacina para prevenir a gripe em idosos acima de 60 anos é de cerca de 70%. Além disso, a utilização da vacina trivalente contra a gripe esteve associado a uma diminuição de 32 a 45% nas internações por pneumonia de 31 a 65% na mortalidade hospitalar por pneumonia e redução de 43 a 50% em doenças respiratórias.

A positividade para o vírus Influenza nas amostras de gestantes neste estudo foi de 28,9% neste estudo. O vírus Influenza A foi detectado em doze das treze amostras analisadas neste estudo, com predomínio da linhagem H1N1pdm09. Alarmantemente, oito das treze amostras positivas foram de gestantes não vacinadas, apesar da vacina contra Influenza ser amplamente recomendada

para gestantes. Em mulheres grávidas, a vacina contra a gripe reduz as doenças semelhantes à gripe em 36%, com eficácia de 63% de redução de casos de gripe em crianças menores de 6 meses.<sup>22,23</sup> Além disso, a vacinação protege também o recém-nascido que não pode ser imunizado durante os 6 primeiros meses de vida, por meio da transferência de anticorpos via transplacentária e posteriormente pelo aleitamento materno.<sup>22-25</sup>

Atualmente, a cobertura vacinal e a aceitação de vacinas durante a gravidez estão abaixo das metas estabelecidas.<sup>4,23</sup> Justificativas como medo dos efeitos adversos aliados à falta de informações estão entre as causas mais comuns da baixa cobertura vacinal.<sup>23</sup> Adicionalmente, podemos citar diversas situações que prejudicam que a cobertura vacinal seja atingida satisfatoriamente como: disseminação de informações errôneas sobre a segurança e a eficácia da vacina contra influenza, desconhecimento dos riscos da infecção por influenza durante a gravidez, falsa percepção de que a gripe não oferece riscos, preocupações sobre segurança da vacina para o feto, além da falta de incentivo da assistência médica.<sup>23-25</sup>

É de suma importância maior adesão das gestantes às campanhas de vacinação, pois durante a gestação, as mulheres sofrem alterações fisiológicas em seus sistemas imunológicos, cardíacos e pulmonares, com aumento do consumo de oxigênio e diminuição da capacidade dos pulmões, supressão da imunidade, entre outras. A gravidez aumenta a suscetibilidade das mulheres à doenças infecciosas e patógenos, por isso os riscos de hospitalização e complicações por doenças respiratórias durante a temporada da gripe são mais altas em gestantes, com maior probabilidade de evolução desfavorável do quadro infeccioso e desfechos adversos ao nascimento.<sup>25-30</sup>

Em revisão realizada por Cuningham e colaboradores,<sup>25</sup> são citados estudos sobre a imunogenicidade e os benefícios da vacinação contra Influenza em gestantes. A imunização no início da gestação é importante devido a diversas evidências de que o risco de morte fetal e partos adversos são mais altos para as mulheres que são infectadas com influenza durante o primeiro trimestre. No entanto, um dos achados mais interessantes, é a evidência de declínio imunológico no momento do parto nas mulheres imunizadas no início da gravidez. Por isso, os autores sugerem que as mulheres imunizadas no início da gravidez recebam uma segunda dose se ainda estiverem grávidas na estação seguinte da gripe, enfatizando a importância da vacinação, especialmente pelos benefícios aos recém-nascidos.

Por fim, na sazonalidade, 23% dos casos confirmados para Influenza evoluíram a óbito em todo o estado de São Paulo. Dentre os óbitos, cerca de 40% eram idosos acima de 60 anos com percentual de 84% não vacinados.<sup>7</sup> Neste estudo, dentre os oito óbitos positivos para o vírus Influenza, apenas dois eram idosos, um

representativo abaixo do que foi observado em todo estado. No entanto, cabe ressaltar que todos os óbitos eram pacientes não vacinados.

Em estudo conduzido em Portugal, para estimar o impacto da vacinação sazonal trivalente contra influenza nas hospitalizações e mortes evitadas entre a população de alto risco, evidenciou-se que a vacinação sazonal impediu 21% das internações e 29% das mortes na população com 65 anos ou mais e 18,5% e 19,5% na população com condições crônicas.<sup>31</sup>

Os benefícios da vacinação contra a Influenza para a saúde em termos de hospitalizações e mortes são indiscutíveis, a maior adesão à vacinação, principalmente nos grupos de risco, poderiam evitar muitos dos desfechos desfavoráveis já citados anteriormente. Para isso, é necessário envolver e informar a população da importância em se imunizar. No entanto, cabe ressaltar que para um programa de imunização ser bem-sucedido, é necessário que a população tenha confiança nos serviços de saúde e uma compreensão maior quanto aos benefícios da vacinação.

## Conclusão

Pudemos concluir que, nos grupos prioritários positivos para Influenza, 84% das crianças menores de cinco anos, 78,6% dos idosos e 61,5% das gestantes não haviam sido vacinados, sugerindo o importante papel da vacinação na prevenção da infecção por Influenza nestes grupos. Cabe ressaltar que a maioria dos pacientes diagnosticados com SRAG não foram vacinados, incluindo todos os óbitos, ratificando a importância da vacinação nos grupos prioritários.

## Conflito de interesses

Os autores declararam não haver nenhum potencial conflito de interesse.

## Financiamento

Não houve qualquer financiamento e nem fornecimento de equipamento e materiais.

## Referências

1. Tsang TK, Fang VJ, Ip DKM, Perera RAPM, So HC, Leung GM, et al. Indirect protection from vaccinating children against influenza in households. *Nat Commun*. 2019 Jan 10; 10 (1): 106. Doi.org/10.1038/s41467-018-08036-6.
2. Sato APS, Antunes JLF, Lima-Costa MFF, Bof de Andrade F. Influenza vaccine uptake among older adults in Brazil: Socioeconomic equality and the role of preventive policies and public services. *J Infect Public Health*. 2019 Aug 17. pii: S1876-0341(19)30257-6. Doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.022.
3. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019 Jun 12; 23(1):214. Doi.org/10.1186/s13054-020-2813-y.
4. Informe Técnico: 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. 2019. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/fev> ereiro/28/Informe-Cp-Influenza-28-02-2019-final.pdf
5. Informe Técnico: 23ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/16/informe-tecnico-influenza-2021.pdf>
6. Sullivan SG, Price OH, Regan AK. Burden, effectiveness and safety of influenza vaccines in elderly, paediatric and pregnant populations. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019 Feb 7;7:2. Doi.org/10.1177/2515135519826481.
7. Informe Técnico Anual de Influenza. 2018. [HTTP://www.saude.sp.gov.br/recursos/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/influenza/doc/informe\\_tecnico\\_anual\\_influenza\\_2018.pdf](HTTP://www.saude.sp.gov.br/recursos/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/influenza/doc/informe_tecnico_anual_influenza_2018.pdf). Acesso em 16/01/2020.
8. Kurskaya O, Ryabichenko T, Leonova N, Shi W, Bi H, Sharshov K, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013 - 2017). *PLoS One*. 2018 Sep 18; 13(9): e0200117. Doi: 10.1371/journal.pone.0200117.
9. Marnett C, Cocchi I, Fumagalli M, Zuccotti G. Influenza Vaccination: Effectiveness, Indications, and Limits in the Pediatric Population. *Front Pediatr*. 2019 Jul 30;7:317. Doi.org/10.3389/fped.2019.00317.
10. WHO. 2012. World Health Organization. Background Paper on Influenza Vaccines and Immunization, SAGE Working Group. Available online at: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1\\_Background\\_Paper\\_Mar26\\_v13\\_cleaned.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/1_Background_Paper_Mar26_v13_cleaned.pdf)
11. Felinto GM, Escosteguy CC, Medronho RA. Fatores associados ao óbito dos casos graves de influenza A(H1N1)pdm09. *Artigo Original Cad. Saúde Colet*. 2019 27 (1): 11-19. Doi: 10.1590/1414-462X201900010433.
12. Jané M, Vidal MJ, Soldevila N, Romero A, Martínez A, Torner N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children hospitalized due to influenza A and B in the south of Europe, 2010-2016. *Sci Rep*. 2019 6;9(1):12853. Doi.org/10.1038/s41598-019-49273-z.
13. Arriola SC, El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Thompson MG, Sotomayor-Proschle V, Fasce RA, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalizations in children and older adults-Data from South America, 2013-2017. A test negative design. *Vaccine X*. 2019 Nov 2;3:100047. Doi.org/10.1016/j.jvacx.2019.100047.
14. Auerbach P, Oselame GB, Dutra DA. Revisão histórica da gripe no mundo e a nova H7N9. *RevMed Saúde de Brasília*. 2013 2(3):183-97.
15. Rossman JS, Lamb RA. Influenza virus assembly and budding. *Virology*. 2011Mar; 411(2):229-36. Doi: 10.1016/j.virol.2010.12.003.
16. Aoyama EA, Nunes ECA, Oliveira MS, Silva SL, Araujo JAF, Firmino TAB. Os benefícios da vacina H1N1 em idosos. Os benefícios da vacina H1N1 em idosos. *Braz. J. Hea. Rev., Curitiba*, v. 2, n. 1, p. 185-191, jan./feb. 2019.
17. La Gruta NL, Kedzierska K, Stambas J, Doherty PC. A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection. *Immunol Cell Biol* (2007) 85:85-92. Doi.org/10.1038/sj.icb.7100026.
18. La Gruta NL, Turner SJ. T cell mediated immunity to influenza: mechanisms of viral control. *Trends Immunol*. 2014 35(8):396-402. Doi:10.1016/j.it.2014.06.004.
19. McElhaneey JE, Kuchel GA, Zhou X, Swain SL, Haynes L. T-cell



- immunity to influenza in older adults: a pathophysiological framework for development of more effective vaccines. *Front Immunol* (2016) 7:41. Doi:10.3389/fimmu.2016.00041.
20. Freitas ARR, Donalisio MR. Excess of Mortality in Adults and Elderly and Circulation of Subtypes of Influenza Virus in Southern Brazil. *Front Immunol*. 2018 Jan 8;8:1903. Doi.org/10.3389/fimmu.2017.01903.
  21. Roses M, Bonvehí PE. Vaccines in adults. *Medicina (B Aires)*. 2019 79 (Spec 6/1):552-558.
  22. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, Arifeen SE, Raqib R, Altaye M, Breiman RF, M B B S KZ. Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1644-6
  23. Kfourir Rde Á, Richtmann R. Influenza vaccine in pregnant women: immunization coverage and associated factors. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013 Jan-Mar;11(1):53-7. Doi.org/10.1590/S1679-45082013000100010.
  24. Rodríguez-Blanco N, Tuells J. Knowledge and Attitudes about the Flu Vaccine among Pregnant Women in the Valencian Community (Spain). *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 11;55(8). pii: E467. Doi.org/10.3390/medicina55080467.
  25. Cunningham W, Geard N, Fielding JE, Braat S, Madhi SA, Nunes MC, et al. Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019 Sep; 13(5):438-452. Doi.org/10.1111/irv.12649.
  26. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 207(3 Suppl.): S3-S8. doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.068.
  27. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998;148 (11):1094-1102. Doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009587.
  28. Yuen CY, Tarrant M. A comprehensive review of influenza and influenza vaccination during pregnancy. *J Perinatal Neonatal Nurs*. 2014;28(4):261-270. Doi: 10.1097/JPN.0000000000000068.
  29. Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, Gessner BD, Katz MA, Knight M, et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG: Int J Obstetrics Gynaecol*. 2017;124(1):48-59. Doi.org/10.1111/1471-0528.14143.
  30. Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014 29(4):809-823. Doi.org/10.1093/humrep/det455.
  31. Machado A, Kislaya I, Larrauri A, Matias Dias C, Nunes B. Impact of national influenza vaccination strategy in severe influenza outcomes among the high-risk Portuguese population. *BMC Public Health*. 2019 Dec 16;19(1). Doi.org/10.1186/s12889-019-7958-8.