

Érika Valeska Rossetto

A vacinação contra influenza em crianças menores de cinco anos no Brasil, 2000-2018: tendência, sazonalidade e impacto na morbimortalidade por influenza e causas relacionadas

Tese apresentada a Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutora em Ciências

Programa de Medicina Tropical
Área de Concentração: Medicina Tropical e Saúde
Internacional

Orientador: Prof. Dr. Expedito José de
Albuquerque Luna

São Paulo
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rossetto, Érika Valeska

A vacinação contra influenza em crianças menores de cinco anos no Brasil, 2000-2018 : tendência, sazonalidade e impacto na morbimortalidade por influenza e causas relacionadas / Érika Valeska Rossetto. -- São Paulo, 2020.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Medicina Tropical. Área de Concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional. Orientador: Expedito José de Albuquerque Luna .

Descritores: 1.Vacinas contra influenza
2.Monitoramento epidemiológico 3.Sistemas de informação 4.Efetividade 5.Cobertura vacinal
6.Brasil

USP/FM/DBD-218/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Ao meu mentor Prof. Dr Expedito José de Albuquerque Luna, meu Papito, por me orientar o caminho com sabedoria, competência, paciência e amizade.

Aos meus pais, Ede Mari Borgatto Rossetto e Carlos Francisco Rossetto, pelo amor incondicional, por todos os esforços de uma vida e por sempre considerarem que meus estudos são prioridade em nossa família.

Ao meu marido Paulo Sergio da Silva Pfaff, pelo companheirismo e paciência nos meus longos períodos de ausência, imersa no computador, muitas vezes conversando em voz alta com meu texto e resultados.

À amiga Eliane Fernandes de Araújo, pela sua amizade e por sua excelência na secretaria da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical.

Ao Sergio Roberto Campos, sempre disponível para me ajudar a resolver os problemas dos bancos de dados.

Ao Carlos José Quinteiro e toda a equipe da Biblioteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

À Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato, Luciane Zappelini Daufenbach e Walquiria Aparecida Ferreira de Almeida, por terem contribuído para que este trabalho fosse possível.

À Mábia Milhomem Bastos, pela paciência e profissionalismo em executar todos os meus pedidos das análises avançadas, muitos deles não programados, mas para testar novas hipóteses.

Ao Capitão de Mar e Guerra Francisco Evandro Rodrigues Camelo, Diretor do Centro de Análise Estratégica da Comunidade dos Países de Língua Portuguesa (CAE/CPLP), pelo apoio na defesa pública desta tese em Maputo, Moçambique.

Ao Luiz Henrique Horta Hargreaves, Karla Viana Lopes, Keyla Viana Lopese, Arlindo Balbino de Araujo pela amizade e oportunidades acadêmicas nesses 10 anos de parceria.

À Rose Zulliger e Kristen Heitzinger que durante a resposta à COVID-19 em Moçambique me mostram como produzir com eficiência e gentileza mesmo tendo várias e diferentes responsabilidades nas mãos.

“So what? What do you want me to do?”¹

RESUMO

Rossetto EV. *A vacinação contra influenza em crianças menores de cinco anos no Brasil, 2000-2018: tendência, sazonalidade e impacto na morbimortalidade por influenza e causas relacionadas [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020

Introdução: A Influenza é uma doença aguda do sistema respiratório, geralmente com evolução benigna, mas que pode ter a morbimortalidade agravada em grupos específicos, como as crianças. O objetivo geral deste estudo foi descrever a tendência, sazonalidade e impacto da morbimortalidade por influenza e causas relacionadas em crianças menores de cinco anos no Brasil, entre os anos 2000 e 2018. **Método:** Foram utilizados os dados registrados nos seguintes sistemas de informação: Sistema de Informações Hospitalares do SUS, Sistema de Informação Sobre Mortalidade, Sistema de Informação de Agravos de Notificação Influenza Web, Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe e Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização. Os desfechos foram categorizados em dois grupos: influenza e pneumonia (I&P) e bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório (B&ODPOC). **Resultados:** As maiores proporções de internação por I&P e por B&ODPOC foram relatadas na região Sudeste. O coeficiente de internação para I&P apresentou tendência de queda. Para os óbitos, as maiores proporções, para ambos os desfechos, foram registradas na região Nordeste. O coeficiente de mortalidade para I&P apresentou oscilações e o de B&ODPOC, declínio. Casos de síndrome gripal foram mais reportados entre março e julho, sendo as maiores proporções de vírus sincicial respiratório identificados na região Sudeste. Os casos de síndrome respiratória aguda grave apresentaram aumento entre março e agosto e as maiores proporções de vírus sincicial respiratório foram identificados na região Sul. Há uma heterogeneidade na distribuição de unidades de vigilância sentina pelo país. Foi identificada a existência de sazonalidade nas internações e óbitos por I&P, B&ODPOC em todas as regiões brasileiras, com exceção do grupo de B&ODPOC na região Sul, que não apresentou variação sazonal. Foi observado a ocorrência de internações e óbitos mais tardiamente no Sudeste e Sul em comparação ao Norte e Nordeste. A análise da tendência das internações para I&P mostrou tendência significativa de queda em todas as regiões, com maior declínio na região Nordeste e menor na região Norte. Já para o grupo de B&ODPOC, não foram identificadas tendências na série temporal estudada. A análise da cobertura vacinal contra influenza apresentou aumento em todas as regiões brasileiras e a de crianças menores de cinco anos, teve redução e nas regiões Sudeste e Nordeste. **Conclusões:** A vacinação contra influenza no Brasil contribuiu para um impacto favorável na redução da morbimortalidade por influenza e causas relacionadas em menores de cinco anos. Esse impacto não pode ser atribuído exclusivamente à estratégia de vacinação em menores de cinco anos, mas sim a um conjunto de fatores implementados e mantidos como políticas de saúde pública. Entre eles, inclui-se as exaustivas campanhas de vacinação contra influenza conduzidas anualmente no país, a vigilância de casos, hospitalizações e óbitos por síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave, e o monitoramento do perfil de circulação viral. Reforçamos aqui que este estudo foi baseado em sistemas de informações majoritariamente dependentes do Sistema Único de Saúde, refletindo assim, nesse período, o acesso às tecnologias disponíveis no serviço público de saúde como um direito

Descritores: Vacinas contra influenza; Monitoramento epidemiológico; Sistemas de informação; Efetividade; Cobertura vacinal; Brasil.

ABSTRACT

Rossetto EV. *Influenza vaccination in children under five in Brazil, 2000-2018: trend, seasonality and impact on influenza morbidity and mortality and related causes* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020

Introduction: Influenza is an acute respiratory disease, usually with a benign evolution, but which can lead to severe morbidity and mortality in specific groups, such as children. The general objective of this study was to describe the trend, seasonality and impact on morbidity and mortality due to influenza and related causes in children under five years of age in Brazil, between the years 2000 and 2018. **Method:** Secondary data were used: Hospitalization Information System, Mortality Information System, Influenza Web Notification Diseases Information System, Influenza Epidemiological Surveillance Information System and National Immunization Program Information System. The outcomes were categorized into two groups: influenza and pneumonia (I&P) and bronchitis, emphysema, other chronic obstructive pulmonary diseases, and other diseases of the respiratory system (B&ODPOC). **Results:** The highest proportions of hospitalization for I&P and B&ODPOC were reported in the Southeast region. The hospitalization coefficient for I&P showed a downward trend. For deaths, the highest proportions, for both outcomes, were recorded in the Northeast region. The mortality rate for I&P showed fluctuations and for the B&ODPOC, it declined. Flu-like syndrome cases were more reported between March and July, with the highest proportions of respiratory syncytial virus being identified in the Southeast region. Cases of severe acute respiratory syndrome increased between March and August and the highest proportions of respiratory syncytial virus were identified in the South. There is a heterogeneous distribution of sentinel surveillance units across the country. It was identified the existence of seasonality in hospitalizations and deaths from I&P and B&ODPOC in all Brazilian regions, except for the B&ODPOC group in the South, which did not present seasonal variation. The occurrence of hospitalizations and deaths was observed later in the Southeast and South compared to the North and Northeast. The analysis of the trend of hospitalizations for I&P showed a significant downward trend in all regions, with a greater decline in the Northeast and less pronounced in the North. For the B&ODPOC group, however, no trends were identified in the studied time series. The analysis of vaccine coverage against influenza showed an increase in all Brazilian regions and that of children under five years of age, decreased in the Southeast and Northeast regions. **Conclusions:** The vaccination against influenza in Brazil contributed to a favorable impact in reducing morbidity and mortality due to influenza and related causes in children under five years old. This impact cannot be attributed exclusively to the vaccination strategy for children under five years old, but to a set of factors implemented and maintained as public health policies. These include exhaustive influenza vaccination campaigns conducted annually in the country, surveillance of cases, hospitalizations and deaths from influenza and severe acute respiratory syndrome, and monitoring of the profile of viral circulation. We reinforce here that this study was based on information systems mostly dependent on the Brazilian Public Health System, thus reflecting, in this period, the access to the technologies available in the public health service as a constitutional right.

Descriptions: Influenza vaccines; Epidemiological monitoring; Information systems; Effectiveness; Vaccination coverage; Brazil.

LISTA DE ANEXOS

| | |
|--|-----|
| Anexo 1- Carta de aprovação da Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto de Medicina Tropical..... | 123 |
| Anexo 2- Parecer do CEP da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. | 125 |

LISTA DE APENDICES

| | |
|--|-----|
| Apêndice 1- Internações por todas as causas segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018..... | 113 |
| Apêndice 2- Internações por Doenças do aparelho respiratório segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 113 |
| Apêndice 3- Internações por Doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 114 |
| Apêndice 4- Internações por Influenza e Pneumonia segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 114 |
| Apêndice 5- Internações por Influenza e Pneumonia em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 115 |
| Apêndice 6- Internações por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 116 |
| Apêndice 7- Internações por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 116 |
| Apêndice 8- Óbitos por todas as causas segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 117 |
| Apêndice 9- Óbitos por Doenças do aparelho respiratório segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 117 |
| Apêndice 10- Óbitos por Doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018..... | 118 |
| Apêndice 11- Óbitos por Influenza e Pneumonia segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018..... | 119 |
| Apêndice 12- Óbitos por Influenza e Pneumonia em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 119 |
| Apêndice 13- Óbitos por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 120 |
| Apêndice 14- Óbitos por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018 | 121 |
| Apêndice 15- Cobertura vacinal contra influenza em menores de cinco anos segundo Região e ano. Brasil, 2014 a 2018 | 121 |

Apêndice 16- Taxa de Cobertura de Planos de Saúde por ano e UF. Brasil, 2000 a 2018
..... 122

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1- Fluxo do processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática..... | 24 |
| Figura 2- Coeficientes de internações por I&P e B&ODPOC em menores de cinco anos no Brasil de 2000 a 2018. | 29 |
| Figura 3- Distribuição anual do coeficiente de internação por I&P, B&ODPOC e I&P+ B&ODPOC em menores de 5 anos. Brasil, 2010 a 2018..... | 30 |
| Figura 4- Coeficientes de mortalidade por I&P e B&ODPOC em menores de 5 anos. Brasil, 2000 a 2018..... | 34 |
| Figura 5- Distribuição anual do coeficiente de mortalidade por I&P, B&ODPOC e I&P+ B&ODPOC em menores de 5 anos. Brasil, 2010 a 2018..... | 35 |
| Figura 6-Distribuição de casos de SG em menores de cinco anos, Brasil e Regiões, 2014 a 2018 | 36 |
| Figura 7- Distribuição de casos de SG em menores de cinco anos, por semana epidemiológica e região. Brasil, 2014 a 2018 | 38 |
| Figura 8- Distribuição de casos de SG em menores de cinco anos, por grupo Norte (superior) e Sul (inferior). Brasil, 2014 a 2018 | 39 |
| Figura 9- Distribuição de casos de SG por tipo de influenza em menores de cinco anos. Brasil e regiões, 2014 a 2018..... | 40 |
| Figura 10- Unidades sentinelas para SG segundo ano de primeiro sintomas e Unidade da Federação de notificação. | 41 |
| Figura 11- Distribuição de casos de SRAG em menores de cinco anos segundo semana epidemiológica, Brasil e Regiões, 2014 a 2018. | 42 |
| Figura 12- Distribuição de casos de SRAG em menores de cinco anos segundo semana epidemiológica e regiões, 2014 a 2018. | 44 |
| Figura 13- Distribuição de casos de SRAG em menores de cinco anos segundo semana epidemiológica e grupo Norte e Sul. Brasil, 2014 a 2018..... | 45 |
| Figura 14- Distribuição de casos de SRAG por tipo de influenza em menores de cinco anos. Brasil e regiões, 2014 a 2018. | 46 |
| Figura 15- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e região brasileira, 2014 a 2018. | 47 |
| Figura 16- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório segundo ano e grupos Norte e Sul, 2014 a 2018. | 48 |

| | |
|--|----|
| Figura 17- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e Unidade da Federação, 2014 a 2018. | 49 |
| Figura 18- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e região brasileira, 2014 a 2018. | 50 |
| Figura 19- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e grupos Norte e Sul, 2014 a 2018. | 51 |
| Figura 20- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e Unidade da Federação, 2014 a 2018. | 52 |
| Figura 21- Tendência das internações mensais por I&P, por B&ODPOC e por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos no Brasil, 2000 a 2018. | 55 |
| Figura 22- Internações mensais por I&P em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018. | 56 |
| Figura 23- Internações mensais por B&ODPOC em menores de cinco anos , por Região, 2000 a 2018. | 57 |
| Figura 24- Internações mensais por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018. | 59 |
| Figura 25- Internações mensais por I&P, por B&ODPOC e por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos por grupo Norte e Sul, 2000 a 2018. | 60 |
| Figura 26- Tendência dos óbitos mensais por I&P, por B&ODPOC e por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos no Brasil, 2000 a 2018. | 62 |
| Figura 27- Óbitos mensais por I&P em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018. | 64 |
| Figura 28- Óbitos mensais por B&ODPOC em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018. | 65 |
| Figura 29- Óbitos mensais por I&P+ B&ODPOC em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018. | 66 |
| Figura 30- Óbitos mensais por I&P, por B&ODPOC e por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos, por grupo Norte e Sul, 2000 a 2018. | 68 |
| Figura 31- Cobertura vacinal de influenza em idosos. Brasil e regiões, 2010 a 2018. .. | 70 |
| Figura 32- Cobertura vacinal de influenza em idosos. Grupos Norte e Sul, 2010 a 2018. | 71 |
| Figura 33- Cobertura vacinal de influenza em adultos prioritários. Brasil e regiões, 2014 a 2018. | 72 |
| Figura 34- Cobertura vacinal de influenza em adultos prioritários. Grupos Norte e Sul, 2014 a 2018. | 73 |

Figura 35- Cobertura vacinal de influenza em crianças. Brasil e regiões, 2014 a 2018. 74

Figura 36- Cobertura vacinal de influenza em crianças. Grupos Norte e Sul, 2014 a 2018.
..... 75

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1- Descrição das variáveis para elaboração de coeficientes ⁶⁴ | 14 |
| Quadro 2- Descrição das variáveis utilizadas para análise do SIH/SUS ^{66,67} | 16 |
| Quadro 3- Descrição das variáveis utilizadas para análise do SIM ⁶⁸ | 17 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1- Projeção da População de menores de cinco anos, segundo grandes regiões. Brasil, 2000 a 2018..... | 15 |
| Tabela 2- Distribuição das internações hospitalares, por região. Brasil, 2000 a 2018... 28 | |
| Tabela 3- Distribuição dos óbitos, por região. Brasil, 2000 a 2018 | 33 |
| Tabela 4- Tendência mensal, percentual de variação mensal (PVM) e sazonalidade das internações por I&P, B&ODPOC e I&P+B&ODPOC em menores de 5 anos no Brasil e Regiões no período de 2000 a 2018..... | 61 |
| Tabela 5- Tendência mensal, percentual de variação mensal (PVM) e sazonalidade dos óbitos por I&P, B&ODPOC e I&P+ B&ODPOC em menores de 5 anos no Brasil e Regiões no período de 2000 a 2018..... | 69 |
| Tabela 6- Subtipos de Influenza A circulantes no Brasil e subtipos recomendados para a composição da vacina no hemisfério sul, 2010-2018..... | 76 |
| Tabela 7- Comparação entre as linhagens de Influenza B circulantes na população e as que compuseram a vacina. Brasil, 2010-2018..... | 77 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH - Autorizações de internações hospitalares
ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC- Centers for Disease Control and Prevention
CI- Coeficientes anuais de internação
CID- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CNES- Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CNS- Conselho Nacional de Saúde
DATASUS- Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
GISRS- Global Influenza Surveillance and Response System, / Rede Global de Vigilância da Influenza
IFI- imunofluorescência indireta
LACEN- Laboratório Central de Saúde Pública
MEDLINE Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
OMS- Organização Mundial da Saúde, Organización Mundial de la Salud
PROSPERO- International prospective register of systematic
RDC- Resolução da Diretoria Colegiada
RT-PCR- Polymerase chain reaction real time, ou reação em cadeia da polimerase em tempo real
SG- Síndrome gripal
SIH- Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SIM- Sistema de Informação Sobre Mortalidade
SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SI-PNI- Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização
SIVEP-Gripe- Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG- Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS- Sistema Único de Saúde
SVS/MS- Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UF- Unidade da Federação
US- Unidade Sentinela
UTI- Unidade de terapia intensiva
VSR- Vírus sincicial respiratório

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.2 Objetivos..... | 7 |
| 2 MATERIAL E MÉTODO | 8 |
| 2.1 Delineamento do estudo | 8 |
| 2.2 População do estudo | 8 |
| 2.3 Critério de inclusão..... | 8 |
| 2.4 Critério de exclusão | 8 |
| 2.5 Fontes dos dados..... | 8 |
| 2.6 Definição de caso..... | 9 |
| 2.7 Revisão de literatura | 10 |
| 2.8 Plano de análise inicial | 12 |
| 2.9 Exame de qualificação..... | 13 |
| 2.10 Definição da população para cálculo dos coeficientes | 14 |
| 2.11 Plano de análise desenvolvido para SIH/SUS | 15 |
| 2.12 Plano de análise desenvolvido para o SIM..... | 17 |
| 2.13 Plano de análise desenvolvido para SIVEP- Gripe e SINAN Influenza Web.... | 18 |
| 2.13.1 Casos de SG e SRAG por influenza | 19 |
| 2.14 Plano de análise desenvolvido para o vírus sincicial respiratório | 20 |
| 2.15 Plano de análise desenvolvido para sazonalidade e tendência | 20 |
| 2.16 Plano de análise desenvolvido para cobertura vacinal | 21 |
| 2.17 Plano de análise desenvolvido para a circulação do vírus influenza..... | 22 |
| 2.18 Considerações éticas..... | 23 |
| 3 RESULTADOS | 24 |
| 3.1 Revisão literatura..... | 24 |
| 3.2 SIH/SUS | 25 |
| 3.3 SIM..... | 30 |
| 3.4 SIVEP- Gripe..... | 35 |
| 3.5 SINAN Influenza Web | 42 |
| 3.6 Vírus Sincicial Respiratório | 46 |
| 3.7 Sazonalidade e tendência..... | 52 |

| | |
|---|-----|
| 3.8 Cobertura vacinal..... | 70 |
| 3.9 Circulação do vírus influenza | 75 |
| 4 DISCUSSÃO..... | 78 |
| 5 CONCLUSÃO..... | 100 |
| REFERÊNCIAS | 102 |
| APÊNDICES | 113 |
| ANEXOS | 123 |

1 INTRODUÇÃO

Influenza ou gripe é uma doença aguda do sistema respiratório, altamente transmissível e presente em todo o mundo²⁻⁴. Embora tenha uma evolução geralmente limitada, é causa de grande preocupação para a saúde pública mundial devido à sua morbimortalidade agravada entre idosos, crianças, imunodeprimidos, cardiopatas e os pneumopatas.

O agente etiológico, o vírus influenza, pertencente à família Ortomixiviridae e subdivide-se em quatro tipos distintos: A, B, C e D⁵, sendo que apenas os tipos A e B tem relevância clínica em humanos^{6,7}.

Os vírus influenza estão em constantes mudanças, sendo pelo mecanismo de “antigenic drift” ou de “antigenic shift”. O *antigenic drift* ou variação antigênica é quando ocorrem pequenas variações ou mutações nas proteínas da superfície do vírus que levam a produção de novas variantes dentro de um mesmo subtipo viral. Essa variação antigênica ocorre frequentemente e faz com que o sistema imunológico não reconheça as novas cepas virais. Essa é a principal razão pela qual uma pessoa pode adquirir influenza mais de uma vez ao longo da vida. Já na alteração *antigenic shift*, há um rearranjo genômico e ocorre apenas nos vírus influenza. Como resultado, ocorre o surgimento de novos subtipos de vírus influenza que infectam humanos⁸.

Um fator de preocupação dos especialistas é esta capacidade de mutação antigênica dos vírus influenza A, podendo assim causar pandemias com grande repercussão social e econômica^{3,9,10}. A possibilidade de periódicas alterações em sua estrutura genômica contribui para a existência de diversos subtipos. Essas alterações são responsáveis pela ocorrência da maioria das epidemias de influenza e classificados de acordo com os tipos de glicoproteínas que se localizam em sua superfície, chamadas de hemaglutinina (H) e neuraminidase (N)². Existem 18 tipos de hemaglutinina e 11 tipos de neuraminidase identificadas em diferentes espécies animais⁷. As proteínas de hemaglutinina dos subtipos H1, H2 e H3 e proteínas da neuraminidase dos subtipos N1 e N2 causam atividade epidêmica e pandêmica na população humana desde 1900^{2,11}.

O vírus tipo B sofre menos variações antigênicas e, por isso, está associado com epidemias mais localizadas². O tipo B não é classificado em subtipos, mas pode ser dividido em linhagens. Atualmente, os vírus influenza do tipo B em circulação pertencem a duas linhagens, a B/Yamagata e a B/Victoria⁵.

O vírus tipo C detectado com menor frequência, é antigenicamente estável, provoca doença subclínica e infecções leves e não ocasiona epidemias, motivo pelo qual merece menos destaque em saúde pública ^{2,5,7}.

Os vírus da gripe D afetam principalmente animais de criação e não são conhecidos por infectar ou causar doenças nos humanos ^{5,7}. O vírus D foi isolado de suínos e gado bovino nos Estados Unidos da América 2011 e em bovinos na França ⁸.

O reservatório do vírus influenza pode ser mamíferos, como o homem, suínos e equinos e também nas aves, tendo as aves migratórias um importante papel na disseminação global da doença ².

A forma de transmissão mais comum é a transmissão direta, de pessoa a pessoa, por meio de perdigotos do indivíduo infectado ou eventualmente pela inalação de partículas residuais. Deve-se considerar também a transmissão pelo modo indireto, sendo o mecanismo de mãos contaminadas contactando com as secreções de outros doentes, e em contacto com mucosas oral, nasal e ocular ^{2,5,7}. Três fatores devem ser considerados no processo de transmissão: a excreção viral pelo trato respiratório superior, a excreção viral nasofaríngea e a imunidade preexistente do contato².

O período de incubação varia de 1 a 4 dias. A transmissão pode acontecer entre 24 e 48 horas antes do início de sintomas, em menor frequência. Já no período sintomático, o pico da excreção viral ocorre principalmente entre as primeiras 24 até 72 horas do início da doença, e declina até níveis não detectáveis por volta do 5º dia, após o início dos sintomas. Há exceções neste período para pessoas com imunodepressão e crianças ².

Uma pessoa pode adoecer por influenza várias vezes ao longo da vida. A suscetibilidade à infecção é geral e a imunidade aos vírus é adquirida a partir da infecção natural ou pela vacinação ².

Os sintomas da influenza são inespecíficos: febre súbita, tosse (geralmente seca), dor de cabeça, dores musculares, dor de garganta, dores nas articulações e coriza ^{2,5,7,8}. A evolução clínica é geralmente benigna e autolimitada ³. A recuperação da maioria dos sintomas acontece dentro de uma semana sem necessidade de atenção médica e a tosse pode persistir por 2 ou mais semanas. As pessoas com maior risco de doença grave ou complicações quando infectadas são as mulheres grávidas, crianças com menos de 59 meses, idosos, indivíduos com condições médicas crônicas e indivíduos com condições imunossupressoras ^{5,7,8,11}. Embora a infecção humana pelo vírus influenza se apresente com aspectos clínicos inespecíficos e com evolução clínica favorável, tem-se observado

uma proporção de pacientes com importante acometimento pulmonar de forma grave, que pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória, principalmente em grupos de risco para complicações para influenza^{3,11}. A pneumonia é a principal complicação documentada^{2,7,8}. A hospitalização e a morte ocorrem principalmente entre os grupos de alto risco⁵.

Uma revisão de literatura conduzida com dados publicados até 2017 teve como objetivo avaliar a hipótese que a apresentação clínica e a gravidade da gripe podem diferir entre os tipos, subtipos e linhagens de vírus. Os resultados encontraram evidência limitada e ao contrário do que geralmente se supõe, o subtipo do vírus causal não parece ser um determinante importante da apresentação clínica e da gravidade da doença causada pelos vírus influenza¹².

A carga global de doenças atribuíveis aos vírus da influenza sazonal em crianças é desconhecida. Um estudo desenvolvido em 2011 teve como objetivo estimar a incidência global e a mortalidade por infecções respiratórias inferiores associadas à influenza em crianças menores de 5 anos. Foram utilizados dados de uma revisão sistemática de estudos publicados entre 1 de janeiro de 1995 e 31 de outubro de 2010 e 16 estudos populacionais não publicados, com dados de cerca de 8 milhões de crianças. Concluiu-se que crianças com infecções respiratórias agudas inferiores resultam em uma carga substancial para os serviços de saúde em todo o mundo. Os dados não foram suficientes para estimar o papel da influenza na mortalidade em menores de cinco anos¹³.

Um outro estudo calculou as mortes associadas à influenza em crianças menores de 5 anos em 92 países com altas taxas de mortalidade por infecção respiratória, entre 1999–2015 e estimou-se que entre 9.243 e 105.690 mortes de causas respiratórias associadas à influenza ocorrem anualmente. As estimativas globais de mortalidade respiratória associada à influenza encontradas neste estudo são mais altas do que as relatadas anteriormente, sugerindo que estimativas anteriores podem ter subestimado a carga da doença¹⁴.

A sintomatologia inicial é caracterizada por um quadro de síndrome gripal (SG). É impossível ter certeza da infecção pelo vírus influenza apenas com base nos sintomas, sendo que o diagnóstico depende da investigação clínico-epidemiológica, do exame físico e confirmação laboratorial^{2,5,7,11}. O diagnóstico diferencial inclui rinovírus, parainfluenza, vírus sincicial respiratório, adenovírus, coronavírus, entre outros que também podem se apresentar como doença semelhante à influenza^{2,5}.

Para o diagnóstico laboratorial, a amostra clínica preferencial é a secreção da nasofaringe^{2,11}. No caso da influenza sazonal, o período recomendado para coleta é preferencialmente entre o 3º e o 7º dia após o início dos primeiros sintomas. Nos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) hospitalizado e óbito por SRAG a coleta deve ser realizada independente do dia de início dos sintomas, incluindo os casos em unidade de terapia intensiva (UTI)².

A técnica preferencial utilizada é a biologia molecular, pelo ensaio de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR). O método da imunofluorescência indireta (IFI) é utilizado nos laboratórios que ainda não realizam as técnicas moleculares. Os exames iniciais são realizados no Brasil pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública dos estados brasileiros (Lacen)².

Para controle de qualidade do diagnóstico, são utilizadas as técnicas de biologia molecular e isolamento viral. Esses exames e outros complementares (caracterização antigênica, genética dos vírus isolados e resistências aos antivirais) são realizados nos laboratórios de referência qualificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC), são a referência para as Américas como centro colaborador da OMS². Várias orientações sobre as técnicas de laboratório são publicadas e atualizadas periodicamente pela OMS⁵.

Referente ao manejo clínico, os pacientes que não pertencem a um grupo de risco devem ser tratados com tratamento sintomático. Os pacientes com doença clínica grave ou progressiva, como pneumonia, sepse ou exacerbação de doenças crônicas associada à infecção pelo vírus influenza, devem ser tratados com medicamento antiviral o mais rápido possível⁵. Deve-se verificar a indicação, eficácia e a possibilidade de reações adversas antes da introdução do tratamento antiviral^{6,7,11}. No Brasil, estão disponíveis o fosfato de oseltamivir e o zanamivir. O oseltamivir é indicado como primeira escolha para adultos e crianças. O zanamivir é utilizado em casos de intolerância gastrointestinal grave, alergia e resistência ao oseltamivir e tem contra-indicação em menores de 5 anos de idade. A quimioprofilaxia indiscriminada não é recomendável, pois pode promover a resistência viral².

No Brasil, a implantação de um Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica da Influenza foi iniciada em 2000 pelo Ministério da Saúde. Esse sistema incluiu a vigilância de Síndrome Gripal (SG) em unidades sentinelas utilizando o Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Em 2009, com a pandemia de

influenza pelo vírus A(H1N1)pdm09, incorporou-se a este sistema a notificação universal de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) de casos hospitalizados e de óbitos relacionados à influenza, por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Influenza Web^{2,15}.

As unidades sentinelas são unidades ou serviços de saúde já implantados e cadastrados no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) e com acesso ao Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) para registro de informação de casos de SG e SRAG. Sua atuação inclui a identificação, registro, investigação e diagnóstico de casos suspeitos e confirmados^{2,16}. O registro de casos de SG e SRAG deverá ser feito pelas unidades sentinelas e inserido no SIVEP-Gripe, o qual é o instrumento oficial de registro das informações².

A vigilância mundial da influenza é coordenada pela Organização Mundial de Saúde (OMS)^{17,18}. Há 68 anos, a Rede Global de Vigilância da Influenza (Global Influenza Surveillance Network- GISRS) fornece informações virológicas usadas no processo semestral de seleção de cepas para formulações da vacina contra a gripe e atualmente é composta por 143 centros nacionais de gripe em 113 países. Atualmente, existem seis Centros Colaboradores da OMS e quatro Laboratórios Regulatórios Essenciais no GISRS^{19,20}.

A vacinação contra a influenza é recomendada pela Organização Mundial da Saúde desde 1963 e até o momento tem sido a medida de melhor efetividade no enfrentamento do problema^{18,21,22}. No Brasil, desde 1999, o Ministério da Saúde disponibiliza gratuitamente a vacina contra a influenza para maiores de 65 anos de idade²¹⁻²³. A partir de 2000, a vacina passou a ser ofertada para indivíduos acima de 60 anos de idade e a partir do ano de 2010, para grupos prioritários com maior risco de complicações. Em 2011, foram ampliados os grupos prioritários para vacinação, incluindo as gestantes e crianças na faixa etária de seis meses a menos de dois anos de idade. Foram então vacinadas as pessoas a partir de 60 anos de idade, trabalhadores de saúde, crianças na faixa etária de seis meses a menos de dois anos, gestantes e povos indígenas²⁴. Em 2014, na 16ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza, foram incluídas as pessoas com 60 anos ou mais de idade, trabalhadores de saúde, os povos indígenas, as crianças na faixa etária de 6 meses a menores de 5 anos de idade (4 anos, 11 meses e 29 dias), as gestantes, as puérperas (até 45 dias após o parto), os grupos portadores de doenças

crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais, a população privada de liberdade e os funcionários do sistema prisional ²⁵.

Desde 1973 a OMS recomenda, formalmente e mundialmente, aos fabricantes a composição viral para a vacina contra a influenza. A composição da vacina é atualizada anualmente, de acordo com os vírus circulantes, e desde 1999, duas vezes ao ano ^{26,27}, para os hemisférios norte e sul. O Brasil, desde o início do programa público de vacinação, em 1999, vem utilizando a formulação recomendada para o Hemisfério Sul. Alguns estudos demonstram diferenças no padrão de ocorrência da doença, bem como na efetividade das campanhas de vacinação nas distintas regiões geográficas do Brasil e conseqüentemente no efeito protetor esperado ²⁸⁻³². Baseando-se nesta recomendação, desde 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) dispõe anualmente, por meio de Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), sobre as vacinas influenza a serem utilizadas no Brasil no próximo ano ³³⁻³⁵. A vacina contra influenza é segura e as contraindicações são restritas ³⁶.

A vacinação é uma medida preventiva para a influenza, minimizando a gravidade e morbimortalidade da infecção, promovendo a redução do impacto social e econômico, reduzindo absenteísmo do trabalho, da escola, dos custos com tratamento e da internação ³⁷⁻⁴¹.

Embora alguns estudos evidenciem discreta redução da morbimortalidade por doenças respiratórias após a implantação das estratégias nacionais de vacinação, há dificuldade na avaliação do impacto real (falta de diagnóstico etiológico, diferentes vírus respiratórios circulantes, baixa qualidade dos registros nos sistemas de informação) ^{21,23,42-44}. Os poucos estudos no Brasil demonstram uma heterogeneidade na avaliação da efetividade das campanhas de vacinação. A esperada redução na morbimortalidade decorrente da vacinação não é evidenciada nos estados do Norte e Nordeste ^{22,38,43,45-47}.

Como já destacado, a estratégia de vacinação como ação preventiva contra a influenza e complicações decorrentes da infecção é de reconhecida relação de custo/efetividade. Assim, como já avaliada a efetividade da vacina na população maior de 60 anos, e grupos específicos, não podemos validar os achados para os menores de cinco anos, pois não foram encontrados estudos que evidenciem esse benefício na redução do número de casos, de internação e mortalidade neste grupo populacional no Brasil.

Este estudo propõe-se a enfrentar o desafio de considerar a tendência histórica e a sazonalidade dos casos de influenza no Brasil frente a estratégia nacional de vacinação contra a influenza em menores de cinco anos de idade.

Consideramos como um desafio pois esta faixa etária pode estar sujeita a um possível fator de confundimento: a alta incidência de infecções respiratórias por outros agentes etiológicos (rinovírus, parainfluenza, adenovírus, vírus sincicial respiratório, coronavírus). Estes agentes também podem ser responsáveis por quadros clínicos “gripais” indistinguíveis dos causados pelo vírus influenza. Nossa hipótese para controlar este viés é que, como esses agentes circulam todos os anos, e como não há uma intervenção específica em relação a eles, o único elemento diferente (intervenção) seria a vacina contra influenza, e assim, eles não interfeririam nas análises.

1.2 Objetivos

O objetivo geral deste estudo é descrever e analisar a tendência, sazonalidade e impacto na morbimortalidade por influenza e causas relacionadas em crianças menores de cinco anos no Brasil, entre os anos 2000 e 2018.

Como objetivos específicos, consideramos:

- a) Descrever a magnitude e sazonalidade das internações hospitalares por causas relacionadas à influenza, registrados no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), na população menor de cinco anos de idade, por região de residência no Brasil, no período de 2000 a 2018;
- b) Descrever a magnitude e a sazonalidade dos óbitos por causas relacionadas à influenza, registrados no Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), na população menor de cinco anos de idade, por região de residência no Brasil, no período de 2000 a 2018;
- c) Descrever os casos notificados como síndrome gripal no Sivep-gripe, na população menor de cinco anos de idade, por região de residência no Brasil, no período de 2014 a 2018;
- d) Descrever os casos notificados como Síndrome Respiratória Aguda Grave no Sinan Influenza web, na população menor de cinco anos de idade, por região de residência no Brasil, no período de 2014 a 2018.

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 Delineamento do estudo

Foi desenvolvido um estudo ecológico de séries temporais, utilizando-se dados secundários, nos anos de 2000 a 2018.

2.2 População do estudo

Crianças menores de cinco anos residentes no Brasil e registradas nas fontes de informação deste estudo.

2.3 Critério de inclusão

Como critério de inclusão no estudo foi considerado ser menor de cinco anos, residente no Brasil, ter sido registrado nas fontes de informação deste estudo e terem sido classificados de acordo com a definição de caso apresentada no item 2.6 deste capítulo.

2.4 Critério de exclusão

Foram excluídos os registros em que a variável “data de nascimento” estava incompleta ou não preenchida. No banco de dados do Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), foram excluídos os registros de óbitos fetais.

2.5 Fontes dos dados

Os dados utilizados nessa pesquisa foram obtidos a partir das bases nacionais.

Foram utilizados os dados registrados nos seguintes sistemas: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) para análise das internações e o Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM) para análise dos óbitos, no período de 2000 a 2018. Essas fontes de informação foram utilizadas para responder aos objetivos específicos “a” e “b”.

Adicionalmente, para responder os objetivos “c” e “d” foram utilizados o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) Influenza Web para descrever os casos de SRAG e o Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) para descrever os casos de SG no período de 2014 a 2018.

Para análise da cobertura vacinal contra influenza, foram utilizados dados nacionais do Programa Nacional de Imunização, de 2010 a 2018.

2.6 Definição de caso

A Vigilância Sentinela da influenza possui dois componentes: Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em unidade de terapia intensiva (UTI) e Vigilância de Síndrome Gripal (SG)¹⁵.

Para o SINAN Influenza Web, conforme a ficha de registro individual - destinada para unidades com internação, a definição de caso de SRAG internada ou óbito é: indivíduo de qualquer idade, internado com síndrome gripal e que apresente dispneia ou saturação de O₂ <95% ou desconforto respiratório. Deve ser registrado o óbito por SRAG independente de internação(47).

A definição de caso de SG considerada foi a utilizada na “Ficha de registro individual - casos de síndrome gripal que realizaram coleta de amostra” para o SIVEP-Gripe: Indivíduo com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e com início dos sintomas nos últimos 7 dias ¹⁵.

O espécime preferencial para o diagnóstico laboratorial para detecção de vírus influenza é a secreção da nasofaringe. Para realização de pesquisa de agentes microbianos e avaliação da resistência antimicrobiana recomenda-se coletar sangue para hemocultura e, se necessário, outras amostras clínicas apenas para monitoramento da evolução clínica do paciente e/ou para realização de diagnóstico diferencial, como diagnóstico diferencial bacteriano ou diagnóstico histopatológico ^{3,49}. O diagnóstico laboratorial é indicado para casos de doença respiratória aguda grave para investigação do vírus influenza e os agentes etiológicos responsáveis por quadros de pneumonia bacteriana. A técnica de diagnóstico preconizada pela OMS para confirmação laboratorial é o ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR) ^{3,49}

Como, na maioria das vezes os exames necessários para o diagnóstico etiológico das infecções respiratórias agudas e da influenza não são realizados na rotina dos serviços de saúde, para se estudar a mortalidade por influenza utiliza-se as categorias de óbitos relacionados a ela. Nesta categoria inclui-se assim, variáveis proxy para a infecção pelo vírus influenza ^{28,50-53}.

Assim, a inclusão dos eventos de hospitalização no SIH/SUS e os óbitos no SIM foram fundamentados nos seguintes códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua 10ª versão (CID-10): influenza (J10 e J11), pneumonias (J12-J18 e J22), bronquites, (J40, J41 e J42) e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas (J44) ^{10,28-30,49,54-57}.

2.7 Revisão de literatura

Com o objetivo de sintetizar as melhores evidências disponíveis relacionadas ao uso da vacina contra a influenza para reduzir a mortalidade por causas associadas em crianças menores de cinco anos foi conduzida uma revisão sistemática. Mais especificamente, os objetivos foram identificar qual é a efetividade da vacina contra a influenza em crianças menores de cinco anos e sintetizar as estimativas quantitativas de redução da mortalidade. A pergunta de revisão desenvolvida foi: Qual é a efetividade da vacina contra a influenza para a redução da mortalidade por causas associadas à influenza em menores de cinco anos? A estratégia PICO construída é apresentada a seguir: P- População: crianças menores que cinco anos; I- Intervenção: vacina contra influenza; C- Comparador: não definido; O-Outcome: Redução da mortalidade por causas associadas. A estratégia de busca utilizada foi de [Influenza AND Vaccine AND Effectiveness AND Mortality AND children].

Esta revisão considerou estudos que incluíam crianças menores de cinco anos, em qualquer condição de saúde. Referente à intervenção, foram considerados todos os contextos de vacinação ou não contra a influenza, em qualquer esquema vacinal. Como, na maioria das vezes os exames necessários para o diagnóstico etiológico das infecções respiratórias agudas e da influenza não são realizados na rotina dos serviços de saúde, para se estudar a mortalidade por influenza utilizam-se as categorias de óbitos relacionados a ela. Sendo assim, para análise do desfecho, incluem-se variáveis proxy para a infecção pelo vírus influenza.^{28,50-52} Assim, a inclusão dos óbitos por causas relacionadas à influenza foi fundamentada nos seguintes códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua 10ª versão (CID-10): influenza (J9 a J11), pneumonias (J12-J18), bronquites, (J40, J41 e J42) e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas (J22, J66 a J99)^{10,28-30,49,54-57}. O componente quantitativo da revisão considerou projetos de estudos experimentais e epidemiológicos, incluindo ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos quase-experimentais, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle e estudos analíticos transversais. O componente quantitativo da revisão também considerou projetos de estudo epidemiológico descritivo, incluindo séries de casos, relatos de casos individuais e estudos descritivos transversais. Foram considerados outros textos, como documentos de opinião e relatórios, dissertações e teses e protocolos de associações e documentos governamentais. Como critérios de

exclusão considerou-se as seguintes condições: limite de idioma para publicações que não sejam em português, inglês ou espanhol e estudos que analisavam técnicas laboratoriais ou de produção de vacina. Não houve restrição quanto a data de publicação dos estudos. A estratégia de pesquisa visou encontrar estudos publicados e não publicados. Uma estratégia de pesquisa de três passos foi conduzida nesta revisão. Uma pesquisa inicial limitada de MEDLINE foi realizada, seguida de uma análise das palavras de texto contidas no título e no resumo e nos termos do índice utilizados para descrever o artigo. Uma segunda pesquisa usando todas as palavras-chave e termos de índice identificados foi realizada em todos os bancos de dados incluídos. Em terceiro lugar, a lista de referência de todos os relatórios e artigos identificados foi pesquisada para estudos adicionais. As bases de dados que foram pesquisadas são: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane, Scopus, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl), Web of Science, Embase e Portal Periódicos CAPES. Os artigos selecionados foram avaliados por dois revisores independentes antes da inclusão. As listas de publicações recuperadas na busca às distintas bases de dados foram comparadas visando à eliminação de duplicidades. Na sequência foram analisadas a partir dos seus títulos e então procedeu-se análise dos seus resumos e então a leitura da publicação na íntegra. A avaliação crítica foi realizada por meio dos instrumentos padronizados do Instituto Joanna Briggs⁵⁸.

Os dados quantitativos foram extraídos dos documentos incluídos na revisão utilizando a ferramenta padronizada de extração de dados do Instituto Joanna Briggs. Para o armazenamento e organização dos artigos, utilizou-se o software Mendeley®.

Para melhor visualização foi utilizado um fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados conforme modelo PRISMA⁵⁹. O número de artigos em cada etapa foi indicado entre parênteses após o texto de classificação. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) em 17 de janeiro de 2018⁶⁰. A atualização da revisão aconteceu em janeiro de 2020.

2.8 Plano de análise inicial

2.8.1 SINAN

A base de dados foi solicitada à Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (SVS/MS) em junho de 2017 e o banco contendo as bases de 2009 a 2017 (até semana epidemiológica 25) foram recebidos por um link compartilhado via email. Os arquivos foram baixados e identificou-se que cada ano foi salvo separadamente em arquivos compactados do Microsoft Office Excel®. Inicialmente as bases foram descompactadas e avaliadas quanto a estrutura e formato. Identificou-se que as variáveis eram diferentes entre os anos. Realizou-se então a padronização das 162 variáveis nas nove bases. Realizado este procedimento, as nove bases foram unidas em um único banco contendo 391.421 registros. Em seguida, realizou-se o processo de limpeza do banco para remoção dos registros sem data de nascimento e das duplicidades. Para a remoção dos registros sem data de nascimento, a coluna foi organizada por ordem decrescente e excluídas as linhas que possuíam esta célula vazia. Foram encontrados e excluídos 4.750 registros sem data de nascimento. O próximo passo foi selecionar a faixa etária do estudo (menores de cinco anos). Na avaliação da variável *idade* (NU_IDADE_N) do SINAN comparada com a data de nascimento, foi identificada inconsistência de classificação da composição da variável com o código de horas, dias, mês ou ano. Para garantir a qualidade dos dados que foram trabalhados, foi criada uma variável chamada *idade nova* com a seguinte função $f = \text{INT}((\text{DT_SIN_PRI} - \text{DT_NASC}) / 365,25)$. O valor de 25 centésimos foi usado para ajuste dos anos bissextos. Então esta variável foi classificada do menor para o maior valor e os registros com valor menor de 5 foram selecionados para um novo banco de dados. Durante a validação desta variável nova, identificamos idades negativas, ou seja, registros nos quais a data de início de sintomas foi anterior à data de nascimento. Os registros foram verificados manualmente e na falta de uma terceira variável confirmatória, por exemplo, data de notificação, optou-se por excluir estes registros (n=522). Em mais um processo de validação dos dados, identificou-se registros com data de início de sintomas igual à data de nascimento. Essa situação foi considerada como inconsistência e mais uma variável foi criada, *verificação*, cuja função é $f = \text{SE}(\text{DT_SIN_PRI} = \text{DT_NASC}; \text{VERDADEIRO})$. Desta maneira identificamos como verdadeiros os registros nos quais a data de início de sintomas é a mesma que a data de nascimento. Para a exclusão das duplicidades, foi necessário desenvolver uma estratégia pois os dados contidos nas bases não apresentavam informações nominais ou um código

de identificação pessoal único. Para isso, no Excel, criou-se uma variável chamada *código*, com a seguinte função $f=CONCATENAR(ID_MUNICIP; NU_ANO; DT_NASC; CS_SEXO)$. Após a criação da nova variável, foi aplicado o recurso "Formatação Condicional" e a opção "Remover Duplicatas", o processo foi finalizado manualmente. Devido ao tamanho final da base de dados (140 MB) e a dificuldade de processamento nos programas estatísticos, optou-se por excluir algumas variáveis que não seriam de relevância para este trabalho.

2.8.2 SIH/SUS e SIM

A base de dados do SIH da série histórica nacional de 2000 a 2017, por Unidade da Federação, foi solicitada à Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (SVS/MS) por meio da Lei de Acesso à Informação no mês de junho de 2017. Mesmo após recurso em 2ª instância, a base de dados não foi fornecida adequadamente ⁶¹. Essa questão foi discutida no exame de qualificação e novo plano de análises foi desenvolvido. Para o SIM, foram usados os mesmos procedimentos de acesso às bases públicas, não nominais, do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) disponibilizadas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em seu site. Os arquivos para análise precisavam ser acessados e transferidos na seguinte organização: mês a mês (12), ano a ano (2000 a 2015), Unidade Federativa por Unidade (27), totalizando 4.860 bases de dados com aproximadamente 500KB cada.

2.9 Exame de qualificação

O exame de qualificação decorreu em 21 de fevereiro de 2019 e a questão da limitação dos bancos de dados foi discutida, bem como a necessidade de padronizar os anos da série histórica no período estudado. Após as recomendações da Comissão Julgadora, o objetivo e metodologia do estudo foram revistos.

O objetivo geral inicial de “avaliar a efetividade da vacina contra a influenza em menores de cinco anos e o seu impacto na morbidade e mortalidade decorrentes das causas relacionadas à influenza” foi atualizado para “descrever e analisar a tendência, sazonalidade e impacto na morbimortalidade por influenza e causas relacionadas em crianças menores de cinco anos no Brasil, entre os anos 2000 e 2018”.

Adicionalmente, um novo plano de análise foi desenvolvido e a série história para análise das internações e óbitos nas bases de dados foi padronizada para 2000 a 2018.

Rossetto (2014) documentou as diferenças de sazonalidade e no padrão de transmissão da influenza entre as cinco regiões do Brasil⁶². Considerando que este fator pode influenciar na avaliação do impacto da intervenção, as análises foram realizadas estratificando o país nas cinco grandes regiões geográficas: Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste.

O modo de acesso às bases de dados também foi modificado e a metodologia passou a ser detalhada abaixo.

2.10 Definição da população para cálculo dos coeficientes

A projeção da população das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade no período de 2000 a 2030 foram acessadas por meio do endereço eletrônico <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/projpopuf.def> e considerados os anos de 2000 a 2018, por local de residência e abrangência geográfica de Brasil por Região e Unidade da Federação⁶³. As seleções compreenderam:

Quadro 1- Descrição das variáveis para elaboração de coeficientes⁶⁴

| Variável | Seleção | Descrição |
|----------------|--|--|
| Linha | Unidade da Federação | |
| Coluna | Ano | Ano de referência da projeção |
| Conteúdo | População residente | População residente estimada em 1º de julho do ano de referência |
| Período | 2000 a 2018 | |
| Região | Região Norte Região Nordeste Região Sudeste Região Sul Região Centro-Oeste | Local de residência: Região, Unidade da Federação ou Região/Unidade da Federação. Foram processadas análises de região por região e depois uma para Brasil, onde foram consideradas as 5 regiões. A opção ignorado/exterior não foram consideradas. |
| Faixa Etária 1 | 0 a 4 anos | Os dados podem ser consultados de acordo com as seguintes faixas etárias: <ul style="list-style-type: none"> • 0 a 4 anos • 5 a 9 anos • 10 a 14 anos • 15 a 19 anos • 20 a 90 anos, de 5 em 5 anos • 90 anos e mais |

Para a análise descritiva foram consideradas as características sociodemográficas, com distribuição temporal, espacial e por pessoa da população do estudo. Como medidas de frequência foram calculadas taxas e proporções, como medida de tendência central foram

calculadas a média e mediana e para medida de dispersão o desvio-padrão e intervalo máximo e mínimo.

No cálculo das proporções foram excluídos os registros que não apresentaram o dado preenchido.

Para o cálculo de coeficientes, foi considerada a população fornecida pela “Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030”, Tabela 1⁶³. Calculou-se dividindo o número de casos ou de óbitos de residentes registrado na base de dados em estudo em determinada região geográfica pela população desta mesma região no ano, e multiplicado por 100.000.

Tabela 1- Projeção da População de menores de cinco anos, segundo grandes regiões. Brasil, 2000 a 2018.

| Ano | Brasil | Centro-Oeste | Sul | Sudeste | Nordeste | Norte |
|------|------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 2000 | 17.314.510 | 1.199.891 | 2.289.560 | 6.678.112 | 5.393.574 | 1.753.373 |
| 2001 | 17.333.637 | 1.207.402 | 2.270.892 | 6.680.253 | 5.406.893 | 1.768.197 |
| 2002 | 17.309.347 | 1.212.541 | 2.246.931 | 6.656.099 | 5.412.793 | 1.780.983 |
| 2003 | 17.240.518 | 1.216.274 | 2.219.978 | 6.605.685 | 5.406.326 | 1.792.255 |
| 2004 | 17.126.610 | 1.219.682 | 2.192.510 | 6.529.547 | 5.382.364 | 1.802.507 |
| 2005 | 16.975.813 | 1.224.502 | 2.167.612 | 6.430.113 | 5.340.156 | 1.813.430 |
| 2006 | 16.748.883 | 1.213.750 | 2.125.030 | 6.325.439 | 5.276.284 | 1.808.380 |
| 2007 | 16.518.269 | 1.203.274 | 2.085.592 | 6.223.471 | 5.205.830 | 1.800.102 |
| 2008 | 16.284.481 | 1.193.074 | 2.049.107 | 6.124.383 | 5.129.273 | 1.788.644 |
| 2009 | 16.049.820 | 1.183.288 | 2.015.537 | 6.028.553 | 5.047.890 | 1.774.552 |
| 2010 | 15.816.957 | 1.174.003 | 1.984.802 | 5.936.368 | 4.963.397 | 1.758.387 |
| 2011 | 15.587.805 | 1.165.251 | 1.956.819 | 5.848.477 | 4.876.561 | 1.740.697 |
| 2012 | 15.363.958 | 1.157.041 | 1.931.387 | 5.765.461 | 4.788.074 | 1.721.995 |
| 2013 | 15.147.056 | 1.149.329 | 1.908.186 | 5.687.313 | 4.699.558 | 1.702.670 |
| 2014 | 14.938.133 | 1.141.945 | 1.886.864 | 5.613.826 | 4.612.580 | 1.682.918 |
| 2015 | 14.737.740 | 1.134.650 | 1.866.968 | 5.544.603 | 4.528.704 | 1.662.815 |
| 2016 | 14.545.488 | 1.127.422 | 1.848.274 | 5.479.245 | 4.448.444 | 1.642.103 |
| 2017 | 14.360.778 | 1.120.374 | 1.830.549 | 5.417.131 | 4.372.056 | 1.620.668 |
| 2018 | 14.182.966 | 1.113.510 | 1.813.396 | 5.357.505 | 4.299.747 | 1.598.808 |

2.11 Plano de análise desenvolvido para SIH/SUS

Os dados para análise da morbidade registrados no SIH/SUS foram acessados por meio do endereço eletrônico <http://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/morbidade-hospitalar-do-sus-sih-sus/> e considerados os anos de 2000 a 2018, por local de residência e abrangência geográfica de Brasil por Região e Unidade da Federação⁶⁵. As seleções compreenderam:

Quadro 2- Descrição das variáveis utilizadas para análise do SIH/SUS^{66,67}

| Variável | Seleção | Descrição |
|----------------------|--|---|
| Linha | lista de morbidade CID-10 | |
| Coluna | Ano/mês de processamento | Período do processamento da informação, sendo igual ao mês anterior ao da apresentação da AIH para faturamento. Corresponde, geralmente, ao mês da alta. Essa seleção foi definida pois a variável <i>Ano e mês de atendimento</i> passou a estar disponível à partir do ano de 2008. |
| Conteúdo | Internações | |
| Período | a) janeiro/2000 a dezembro/2007 b) janeiro/2008 a dezembro/2018 | |
| Região | Região Norte Região Nordeste Região Sudeste Região Sul Região Centro-Oeste | Foram processadas análises de região por região e depois uma para Brasil, pela junção das 5 regiões. A opção ignorado/exterior foi excluída da análise. |
| Seleções disponíveis | Capítulo CID-10, X. Doenças do aparelho respiratório | Influenza [gripe] J09-J11 Pneumonia J12-J18 Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas J40-J44 Outras doenças do aparelho respiratório J22, J66-J99 |
| Faixa Etária | Menor 1 ano, 1 a 4 anos | |

Cada tabela gerada foi salva no formato “Copia como .CSV” e depois analisada no Microsoft Office Excel®. Em seguida, organizou-se as linhas da *Lista Morb CID-10* em dois grupos de acordo com a CID-10. O primeiro grupo foi formado por Influenza [gripe] e Pneumonia recebendo a denominação de “I&P” e o segundo grupo sendo composto por Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e Outras doenças do aparelho respiratório, denominado à partir de agora como “B&ODPOC”.

Para a comparação dos coeficientes anuais de internação (CI) nos grupos I&P e B&ODPOC, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon. O teste pressupõe que os grupos são independentes entre si e decide se os mesmos são iguais, sem assumir que haja normalidade na distribuição. Os grupos foram considerados diferentes se $p \text{ valor} \leq 0,05$.

Para gerenciamento, processamento e análise dos dados, foi utilizado o software Microsoft Excel®.

2.12 Plano de análise desenvolvido para o SIM

Os dados para análise da mortalidade foram acessados por meio do endereço eletrônico <http://datasus.saude.gov.br/mortalidade-1996-a-2017-pela-cid-10-2/> para os anos de 2000 a 2017 e <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=1140005&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/pobt10> para os dados preliminares de 2018, por local de residência e abrangência geográfica de Brasil por Região e Unidade da Federação ⁶⁵. As seleções compreenderam:

Quadro 3- Descrição das variáveis utilizadas para análise do SIM⁶⁸

| Variável | Seleção | Descrição |
|----------------------|--|--|
| Linha | Região/Unidade da Federação | |
| Coluna | Ano do óbito | Ano de ocorrência do óbito. Estão disponíveis os dados a partir de 1979 |
| Conteúdo | Óbito por Residência | Número de óbitos ocorridos, contados segundo o local de residência do falecido. |
| Período | 2000 a 2017 | |
| Região | Região Norte Região Nordeste Região Sudeste Região Sul Região Centro-Oeste | Foram processadas análises de região por região e depois uma para Brasil, pela junção das 5 regiões. A opção ignorado/exterior foi excluída da análise. |
| Seleções disponíveis | Categoria da CID-10 | Influenza [gripe] J09-J11 Pneumonia J12-J18 Bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas J40-J44 Outras doenças do aparelho respiratório J22, J66-J99 |
| Faixa Etária | Menor 1 ano, 1 a 4 anos | Faixa etária do falecido, nas seguintes categorias: <ul style="list-style-type: none"> • Menor 1 ano • 1 a 4 anos • 5 a 9 anos • 10 a 14 anos • 15 a 19 anos • 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e 70 a 79 anos • 80 anos e mais • Idade ignorada |

Seguindo a metodologia desenvolvida para o SIH/SUS, cada tabela gerada foi salva no formato “Copia como .CSV” e depois analisada no Microsoft Office Excel[®]. Em seguida, organizou-se as linhas da *Lista Morb CID-10* em dois grupos de acordo com a CID-10. O primeiro grupo é formado por Influenza [gripe] e Pneumonia recebendo a denominação de “I&P” e o segundo grupo sendo composto por Bronquite, enfisema e outras doenças

pulmonares obstrutivas crônicas e Outras doenças do aparelho respiratório, denominado à partir de agora como “B&ODPOC”.

Para a comparação dos coeficientes de mortalidade nos grupos I&P e B&ODPOC, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon. O teste pressupõe que os grupos são independentes entre si e decide se os mesmos são iguais, sem assumir que haja normalidade na distribuição. Os grupos foram considerados diferentes se $p \leq 0,05$. Para gerenciamento, processamento e análise dos dados, foi utilizado o software Microsoft Excel®.

2.13 Plano de análise desenvolvido para SIVEP- Gripe e SINAN Influenza Web

A base de dados do SIVEP-gripe e do SINAN Influenza Web da série histórica nacional de 2014 a 2018, por Unidade da Federação, foram solicitadas à Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (SVS/MS) por meio da Lei de Acesso à Informação, protocolo 25820000559202069 de 22 de janeiro de 2020 e recebidas um mês após.

O objetivo desta análise descritiva foi o de compreender a distribuição da Síndrome Gripal (SG) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Brasil e regiões, no período de 2014 a 2018 para apoiar a discussão deste estudo.

Foram incluídos todos os casos de Síndrome Gripal em menores de cinco anos registrados no período de 2014 a 2018 no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Também fizeram parte desta análise os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave nessa faixa-etária registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN Influenza Web), identificados no mesmo período de análise no Brasil e regiões brasileiras.

Para a inclusão dos casos de SG e SRAG utilizou-se a variável “*classificação final do caso*”, CLASSI_FIN, presente em ambas as bases, SIVEP-Gripe e SINAN. Para SG foram selecionados todos casos segundo as seguintes categorias da variável: 1-SG por influenza; 2-SG por outro vírus respiratório; 3-SG por outro agente etiológico e; 4-SG não especificado. Já para SRAG as categorias das variáveis foram: 1-SRAG por influenza; 2- SRAG por outros vírus respiratórios; 3- SRAG por outros agentes etiológicos e; 4-SRAG não especificado.

As curvas epidêmicas foram construídas segundo semana epidemiológica em que se considerou o ano de início de sintomas obtido a partir da data de primeiros sintomas. Para esse fim, foi utilizada a variável DT_PRISINT para SG e DT_SIN_PRI para SRAG. Para

a obtenção da semana epidemiológica, utilizaram-se as variáveis SE_PRISINT e SEM_PRI, para SG e SRAG, respectivamente.

O incremento ou redução dos valores nas séries analisadas foram calculados por meio da seguinte fórmula: $((\text{Ano mais recente}/\text{Ano mais antigo})-1)*100$, onde 1 representa o valor inteiro da fração.

2.13.1 Casos de SG e SRAG por influenza

Uma segunda análise descritiva foi desenvolvida com esses bancos de dados com o objetivo de compreender a distribuição dos casos de Síndrome Gripal (SG) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por tipo de influenza no Brasil e regiões, no período de 2014 a 2018 para apoiar a discussão deste estudo.

Para a seleção dos casos de SG por influenza utilizou-se a categoria “SG por influenza” da variável “CLASSI_FIN”, classificação final, do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP Gripe). Para a classificação final do caso segundo tipo de influenza, foi utilizada a variável “FIN_FLU”, com as categorias “influenza A” e “influenza B”. Os casos por influenza foram analisados segundo ano de primeiros sintomas e região brasileira.

Os casos de SRAG por influenza foram selecionados utilizando a variável “CLASSI_FIN”, categoria “SRAG por influenza” do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Para a seleção do tipo de influenza, foram combinadas as variáveis “RES_FLUA”, diagnóstico etiológico para influenza A, e “RES_FLUB”, diagnóstico etiológico para influenza B, utilizando a categoria “Positivo” para caracterização do caso. Os registros que se apresentaram positivos para ambas as variáveis foram classificados como “Influenza A e B”. Analisou-se a distribuição segundo ano de primeiros sintomas e regiões brasileiras.

Para gerenciamento, processamento e análise dos dados, foram utilizados os softwares Microsoft Excel[®] e Rstudio versão 3.5.1.

2.13.2. Unidades de vigilância sentinela

Com o intuito de analisar a distribuição dos casos registrados pela vigilância sentinela para Síndrome Gripal (SG) nas Unidades da Federação (UF), no período de 2014 a 2018, observou-se as unidades sentinelas (US) segundo ano de primeiros sintomas da doença em cada UF. Considerou-se como US aquelas que realizaram o atendimento, coleta de

amostra e registro do caso de SG em menores de cinco anos. Para a obtenção das US, utilizou-se a variável “COD_UNID” e para as UF de notificação, utilizou-se a variável “COD_UF” do SIVEP Gripe. O ano de primeiros sintomas foi obtido a partir da variável “DT_PRISINT”.

Essa análise não foi possível para vigilância da SRAG pois a variável “ID_UNIDADE”, que é a US de identificação do caso cadastrada no CNES e que realizou o atendimento e notificação do caso não foi fornecida.

2.14 Plano de análise desenvolvido para o vírus sincicial respiratório

A análise dos casos cujo agente etiológico foi o vírus sincicial respiratório (VRS) foi conduzida por Região, Unidade da Federação (UF) de residência e os grupos Norte e Sul, considerando o período de 2014 a 2018. Utilizaram-se dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Síndrome Respiratória Aguda Grave (Sinan-SRAG) e Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Foram selecionados os registros que tiveram resultado positivo para VRS, as variáveis “RES_VSR” e “PCR_VRS” do Sinan-SRAG e SIVEP-Gripe, respectivamente. Para a análise por ano, considerou-se o ano de primeiros sintomas que foi obtido a partir da data de primeiros sintomas, utilizando as variáveis “DT_SIN_PRI” e “DT_PRISINT”, do Sinan-SRAG e do SIVEP-Gripe. O grupo Norte foi composto pelas regiões Norte e Nordeste, enquanto o grupo Sul constituiu-se das Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste.

2.15 Plano de análise desenvolvido para sazonalidade e tendência

Foi conduzido um estudo ecológico descritivo de séries temporais com o intuito de analisar a tendência e sazonalidade das internações e óbitos por 1) influenza e pneumonia (I&P); 2) bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório (B&ODPOC) e; 3) Influenza e pneumonia + bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório (I&P+ B&ODPOC) no Brasil no período de 2000 a 2018.

A população de estudo constituiu-se de todas as internações e óbitos, em menores de 5 anos, analisadas por três grupos de doença: 1) I&P; 2) B&ODPOC e; 3) I&P+ B&ODPOC. Foram analisados três cenários: Brasil, as cinco regiões brasileiras separadamente e um agrupamento das regiões geográficas em dois grupos, denominados Norte e Sul. Essa divisão geográfica corresponde ao paralelo 15° Sul que atravessa o

Oceano Atlântico, África, Oceano Índico, Australásia, Oceano Pacífico e América do Sul⁶⁹. O grupo Norte foi composto pelas regiões Norte e Nordeste e grupo Sul que compreendeu as Regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul⁶⁹. O período analisado foi de 2000 a 2018, considerando os 12 meses de cada ano, como unidade temporal.

Foram utilizados dados do SIH/SUS e do SIM, acessados como descrito anteriormente.

Para a análise de séries temporais, utilizou-se a regressão linear com aplicação da técnica de Prais-Winsten que leva em consideração a relação de dependência entre valores consecutivos da série. Foram utilizadas como variáveis dependentes o logaritmo (log) das internações e óbitos pelos grupos de causa supracitados e como variável independente o mês de ocorrência da internação ou óbito. As variáveis dependentes foram utilizadas em escala logarítmica com o intuito de reduzir a heterogeneidade da variância dos resíduos da regressão linear. Séries temporais podem apresentar tendência crescente, decrescente ou estacionária⁷⁰. Calculou-se o percentual de variação e respectivos IC95% das internações e óbitos para verificar a existência de tendência crescente, decrescente ou estacionariedade da série temporal. Uma série temporal é considerada estacionária quando suas características estatísticas, como média e variância, são constantes ao longo do tempo.

Para verificar a existência de sazonalidade, utilizou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis Rank Sum, sendo considerado sazonal a série com $p < 0,05$.

Para análise e processamento dos dados, foram utilizados os softwares Microsoft Excel e Rstudio versão 3.5.1.

2.16 Plano de análise desenvolvido para cobertura vacinal

O Ministério da Saúde realiza anualmente a Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza, onde grupos prioritários podem receber gratuitamente a vacinação no Sistema Único de Saúde. Os grupos prioritários a serem vacinados de acordo com recomendações do Ministério da Saúde são: crianças de 6 meses a menores de 5 anos, gestantes, puérperas até 45 dias após o parto, trabalhadores de saúde, povos indígenas, indivíduos com 60 anos ou mais de idade, população privada de liberdade, funcionários do sistema prisional, professores da rede pública e privada, pessoas portadoras de doenças crônicas não transmissíveis e pessoas portadoras de outras condições clínicas especiais⁷¹.

Desenvolveu-se uma análise descritiva da cobertura vacinal no Brasil e regiões brasileiras em diferentes períodos. Foram considerados três grupos para análise. O primeiro grupo

foi composto por indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, classificado como idosos no período de 2010 a 2018. No segundo grupo foram considerados as gestantes, trabalhador de saúde, puérperas e indígenas, classificados como adultos prioritários. Um terceiro grupo da análise descritiva da cobertura vacinal foi desenvolvida considerando os menores de cinco anos. Para o segundo e terceiro grupo, foi considerado o período de 2014 a 2018.

O objetivo desta análise foi avaliar a possibilidade da “imunidade de rebanho” desenvolvida em menores de cinco anos a partir da vacinação de outros grupos prioritários.

Os dados de cobertura vacinal foram solicitados e fornecidos pelo Programa Nacional de Imunização (SI-PNI) em forma de planilha de Excel[®]. Para os denominadores populacionais foram utilizados dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A cobertura vacinal foi calculada utilizando no numerador o número de doses aplicadas e no denominador a população alvo por grupo, multiplicado por 100. Foram observadas as coberturas vacinais segundo os grupos Norte, formado pelas regiões Norte e Nordeste, e Sul, composto pelas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste.

2.17 Plano de análise desenvolvido para a circulação do vírus influenza

Foram consultadas fontes de dados internacionais, a fim de verificar as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a composição vacinal e informações de cepas do vírus influenza A e B circulante⁷². Os dados virológicos foram provenientes do FluNet⁷³ e fontes complementares⁷⁴

Dados da circulação viral de influenza A e B no Brasil foram obtidos para os anos de 2010 a 2018. Para uma avaliação de correspondência entre as cepas circulantes com as cepas vacinais, as cepas circulantes foram comparadas com as cepas que compunham a vacina contra influenza do hemisfério sul de acordo com a recomendação da OMS, para cada ano analisado. Para as cepas de influenza A, foi calculada a proporção de cepas (H1N1)pdm09 e H3N2 circulantes por ano, em relação ao total de cepas A subtipadas em cada ano, para identificar os anos com maior circulação de cada subtipo que compõe a vacina. Especificamente para influenza B, foi feita uma classificação da correspondência entre a linhagem vacinal e a circulante, que chamamos de “match” quando a linhagem do vírus influenza B predominante foi semelhante ao incluído na vacina, e de “mismatch”

quando a linhagem de influenza B predominante em determinado ano não correspondeu a linhagem de influenza B contida na vacina do mesmo ano. O percentual de mismatch representa a proporção da linhagem de influenza B que não compunha a vacina do ano entre o total de influenza B determinado pelos testes laboratoriais padrão utilizados pelo GISRS ¹⁹.

2.18 Considerações éticas

Para atender as exigências éticas e científicas fundamentais da Resolução nº 466 de 12 de agosto de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) ⁷⁵, o projeto foi submetido à Comissão de Pesquisa do Instituto de Medicina Tropical (Anexo 1) e à Comissão de Ética na Pesquisa Científica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo 2), tendo sido aprovado.

No estudo foram utilizados somente dados secundários, disponibilizados de forma pública, sem nenhuma identificação do sujeito, provenientes dos sistemas de informação do Ministério da Saúde do Brasil.

Para continuar a atender as exigências éticas e científicas, o resultado do presente trabalho será dado o conhecimento público pelos meios científicos reconhecidos. Os dados serão divulgados de forma a não possibilitar qualquer situação de preconceito ou estigma.

3 RESULTADOS

3.1 Revisão literatura

Foi realizada uma estratégia de busca nos seguintes bancos de dados: Biblioteca Virtual da Saúde (135 estudos), Cochrane (59 estudos), Scopus (228 estudos), MEDLINE (118 estudos), Cinahl (37 estudos), Web of Science (152 estudos), Embase (271 estudos), Periódicos CAPES (15 estudos). Após a atualização da revisão no Medline, cinco estudos adicionais foram incluídos, sendo três publicados em 2018 e dois em 2020. O processo de seleção é apresentado na Figura 1.

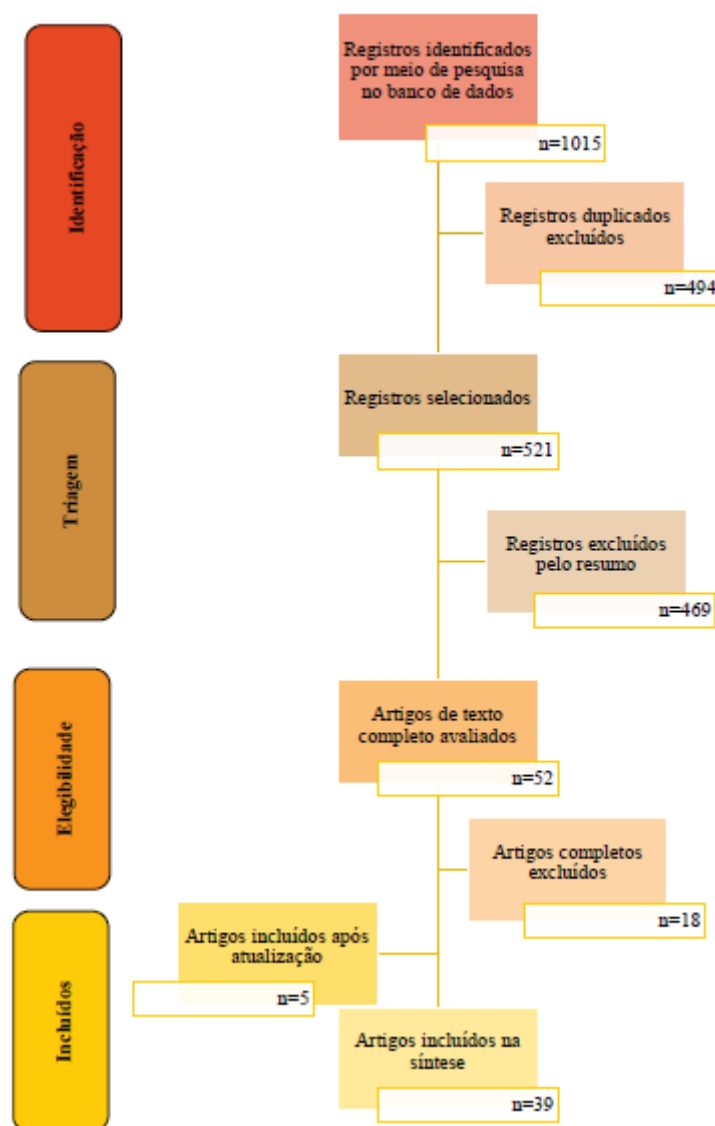


Figura 1- Fluxo do processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática

Os 39 estudos que foram considerados na síntese também foram utilizados na discussão dos resultados e nas conclusões desta tese.

3.2 SIH/SUS

No período de 2000 a 2018 foram registrados no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) o total de 216.690.108 internações em todo o Brasil. A região Sudeste contribui com 38,51% (n=83.448.241) das internações no período, seguida pela região Nordeste (28,25%; n=61.222.172), região Sul (16,85%; n=36.519.769), região Norte (8,50%; n=18.423.724) e região Centro-Oeste (7,88%; n=17.076.202), Apêndice 1.

As internações por doenças do aparelho respiratório (Capítulo X da CID-10), em todas as idades, na série estudada, foram 28.119.428. Na proporção da distribuição por região encontramos que a região Sudeste apresentou o maior número de internações (33,86%; n=9.522.428), seguida pela região Nordeste (28,40%; n=7.985.592), região Sul (20,61%; n=5.795.640), região Centro-Oeste (8,60%; n=2.419.359) e região Norte (8,52%; n=2.396.409), Apêndice 2.

Na análise do recorte das internações por doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos, encontramos que as maiores proporções aconteceram nas regiões Sudeste (33,46%; n=3.223.793) e Nordeste (30,79%; n=2.966.656). A região Centro-Oeste foi a que registrou menos casos (8,46%; n=815.501). A média das proporções de internações por doenças do aparelho respiratório, em menores de cinco anos, por ano foi de 5,26% (dp $\pm 1,29$). Os anos pandêmicos de 2009 e 2010 apresentaram proporções de 5,43% e 5,04%, respectivamente, Apêndice 3.

Como descrito na metodologia, os desfechos foram analisados em dois grupos, sendo: influenza e pneumonia (I&P) e bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório (B&ODPOC). O total dos dois grupos foi analisado considerando-se Influenza e pneumonia + bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório (I&P+ B&ODPOC).

Para o primeiro grupo de desfecho, influenza e pneumonia (I&P) em todas as idades, foram encontrados 14.573.075 de internações, sendo que a região Sudeste registrou 34,70% (n=5.057.559 dos atendimentos, seguida pela região Nordeste (28,97%; n=4.221.259). As regiões Sul (18,24%; n=2.657.938), Norte (9,38%; n=1.367.410) e Centro-Oeste (8,71%; n= 1.268.909) representaram 33,36% do total das internações nessa

categoria no Brasil. A média das proporções de internações por I&P, na população geral, por ano foi de 5,26% (dp $\pm 0,66$). Os anos 2000 (6,53%; n=952.127) e 2001 (6,18%; n=900.739) apresentaram maior proporção de internações segundo essa classificação. O ano de 2016 apresentou menor proporção (4,35%; n=633.499), Apêndice 4.

As internações para o grupo de I&P para a população menor de cinco anos de idade foram 5.842.840. Novamente, as regiões Sudeste e Nordeste lideraram o número de ocorrências, sendo 33,07% (n=1.932.042) na região Sudeste e 30,70% (n=1.793.988) na região Nordeste. As regiões Sul (15,46%, n=903.049), Norte (11,83%; n=691.111) e Centro-Oeste (8,95%; 522.650) corresponderam a 36,24% das internações no período para o grupo de I&P em menores de cinco anos. A média anual das proporções de internações por I&P em menores de cinco anos, entre 2000 e 2018 foi de 5,26% (dp $\pm 1,45$). Os anos 2000 (7,45%; n=435.044) e 2003 (7,32%; n=427.867) apresentaram maior proporção de internações segundo essa classificação. O ano de 2018 apresentou menor proporção (3,29%; n= 192339). Os anos pandêmicos de 2009 e 2010 apresentaram proporções de 5,72% e 5,17%, respectivamente, Apêndice 5.

As internações por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório (B&ODPOC), na população geral no Brasil, entre os anos de 2000 a 2018 totalizaram 5.684.890. A proporção dessas internações foi maior nas regiões Sudeste (35,51%, n=2018656), Sul (30,43%; n=1729707) e Nordeste (20,38%; n=1158490). As regiões Centro-Oeste (7,75%; n=440705) e Norte (5,93%; n=337332) apresentaram menores proporções de internação. A média anual das proporções de internações por B&ODPOC, entre 2000 e 2018 foi de 5,26% (dp $\pm 1,03$). Os anos 2000 (7,37%; n=418.742) e 2002 (7,03%; n=399.546) apresentaram maior proporção de internações segundo essa classificação. O ano de 2018 apresentou menor proporção (4,24%; n= 240952). Os anos pandêmicos de 2009 e 2010 apresentaram proporções de 4,79% e 4,70%, respectivamente, Apêndice 6.

As internações por B&ODPOC, para a população menor de cinco anos de idade foram 577.360. Novamente, as regiões Sudeste e Nordeste lideraram o número de ocorrências, sendo 34,66% (n=200.120) na região Sudeste e 29,42% (n=169.844) na região Nordeste. As regiões Sul (18,47%, n=106.655), Norte (9,81%; n=56.667) e Centro-Oeste (7,63%; 44.074) corresponderam a 35,92% das internações no período para o grupo de B&ODPOC em menores de cinco anos. A média anual das proporções de internações por B&ODPOC em menores de cinco anos, entre 2000 e 2018 foi de 5,26% (dp $\pm 0,67$).

Os anos 2002 (7,09%; n=40.943) e 2000 (6,60%; n=38.097) apresentaram maior proporção de internações segundo essa classificação. O ano de 2006 apresentou menor proporção (4,50%; n= 25.986). Os anos pandêmicos de 2009 e 2010 apresentaram proporções de 5,23% e 5,18%, respectivamente, Apêndice 7. Na Tabela 2 pode-se observar os principais resultados apresentados acima.

Tabela 2- Distribuição das internações hospitalares, por região. Brasil, 2000 a 2018.

| Região | Total Internações | | Total Cap 10 | | Cap 10 <5 anos | | Total I&P | | I&P <5 | | Total B&OCVR | | B&OCVR <5 | |
|--------------|-------------------|--------|--------------|--------|----------------|--------|------------|--------|-----------|--------|--------------|--------|-----------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Norte | 18.423.724 | 8,50 | 2.396.409 | 8,52 | 1.060.849 | 11,01 | 1.367.410 | 9,38 | 691.111 | 11,83 | 337.332 | 5,93 | 56.667 | 9,81 |
| Nordeste | 61.222.172 | 28,25 | 7.985.592 | 28,40 | 2.966.656 | 30,79 | 4.221.259 | 28,97 | 1.793.988 | 30,70 | 1.158.490 | 20,38 | 169.844 | 29,42 |
| Sudeste | 83.448.241 | 38,51 | 9.522.428 | 33,86 | 3.223.793 | 33,46 | 5.057.559 | 34,70 | 1.932.042 | 33,07 | 2.018.656 | 35,51 | 200.120 | 34,66 |
| Sul | 36.519.769 | 16,85 | 5.795.640 | 20,61 | 1.567.576 | 16,27 | 2.657.938 | 18,24 | 903.049 | 15,46 | 1.729.707 | 30,43 | 106.655 | 18,47 |
| Centro-Oeste | 17.076.202 | 7,88 | 2.419.359 | 8,60 | 815.501 | 8,46 | 1.268.909 | 8,71 | 522.650 | 8,95 | 440.705 | 7,75 | 44.074 | 7,63 |
| Total | 216.690.108 | 100,00 | 28.119.428 | 100,00 | 9.634.375 | 100,00 | 14.573.075 | 100,00 | 5.842.840 | 100,00 | 5.684.890 | 100,00 | 577.360 | 100,00 |

No boxplot da Figura 2, observa-se que os coeficientes anuais de internação (CI) em menores de cinco anos se comportam de maneira distinta entre os grupos I&P e B&ODPOC. A distribuição dos dados no primeiro grupo apresenta uma pequena assimetria negativa, considerando a posição da mediana, que se aproxima do terceiro quartil. Os dados apresentam-se dispersos devido ao amplo intervalo interquartílico e não há valores discrepantes nesse grupo. Já no B&ODPOC, a variabilidade dos dados é mínima e os valores da mediana, do primeiro e terceiro quartil assumem valores praticamente idênticos. As caudas da distribuição são curtas e a amplitude é pequena, além de que são identificados valores discrepantes. Comparando o CI nos dois grupos, observou-se que o valor do teste de Mann-Whitney-Wilcoxon foi de 361 com $p < 0,001$, indicando que há uma probabilidade pequena dos CI serem iguais, dado que a hipótese nula seja verdadeira, assim pode-se inferir que os CI nos grupos I&P e B&ODPOC são diferentes.

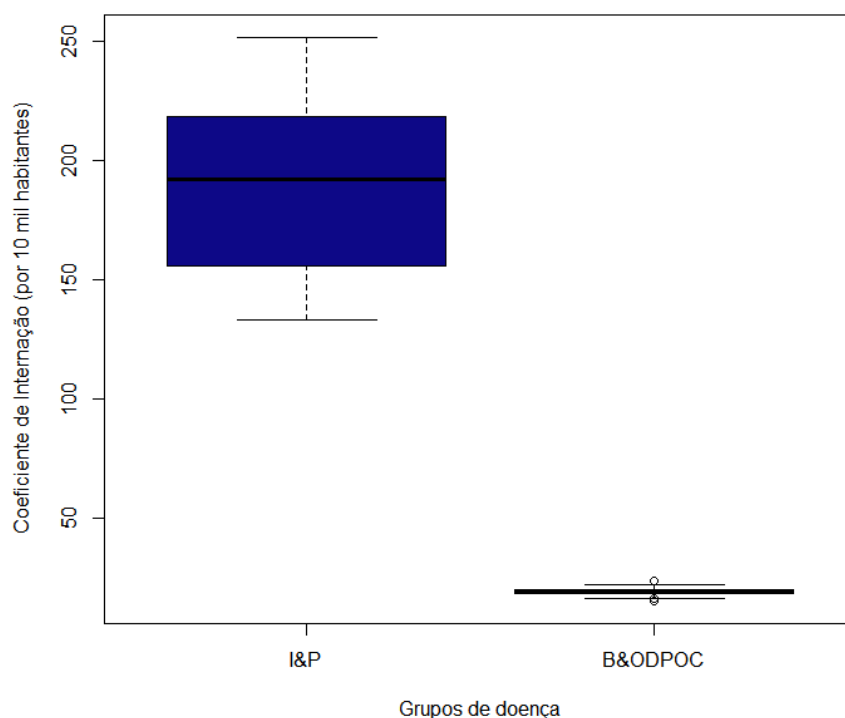


Figura 2- Coeficientes de internações por I&P e B&ODPOC em menores de cinco anos no Brasil de 2000 a 2018.

Ao observar o coeficiente de internação em menores de cinco anos por grupos de doença no período de 2010 a 2018, identifica-se que o grupo I&P foi o que obteve os maiores coeficientes de internação em toda a série histórica. Os coeficientes de internação foram

substancialmente menores no grupo B&ODPOC ao longo do período. Pode-se observar na Figura 3 que o total I&P+ B&ODPOC apresentou tendência de queda com discretas flutuações nos anos de 2012, 2013 e 2016. O decréscimo observado na série foi de 28,95% e 25,74%, respectivamente.

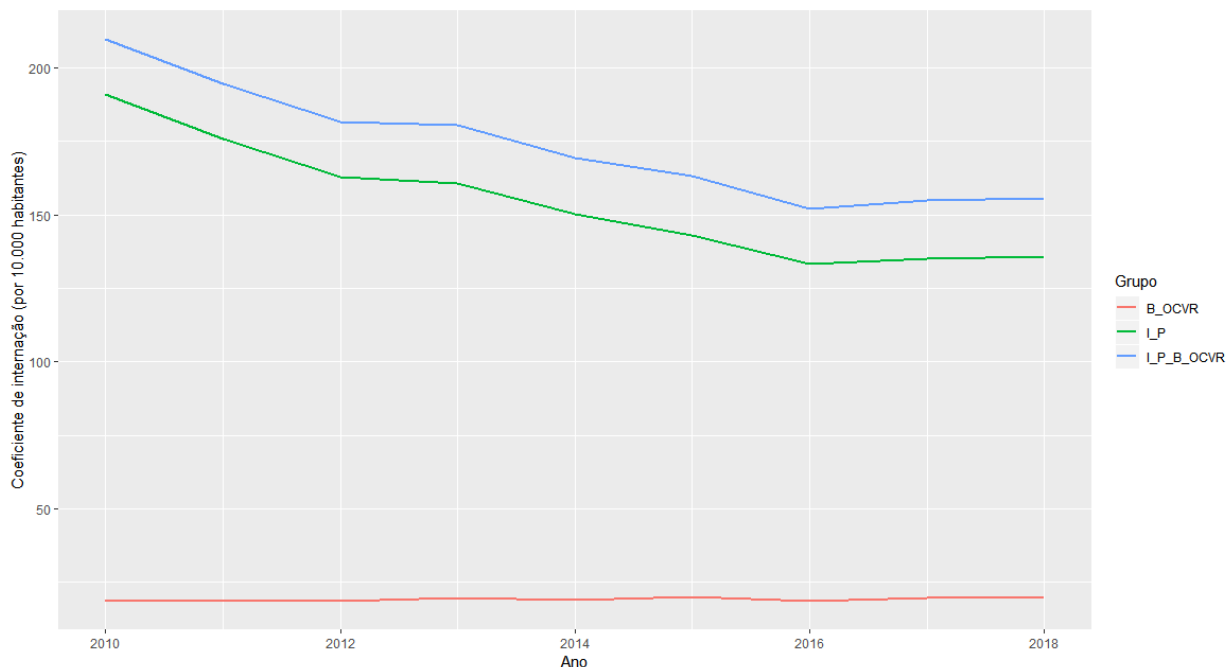


Figura 3- Distribuição anual do coeficiente de internação por I&P, B&ODPOC e I&P+ B&ODPOC em menores de 5 anos. Brasil, 2010 a 2018

3.3 SIM

No período de 2000 a 2018 foram registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) o total de 21.312.098 mortes em todo o Brasil. A região Sudeste contribuiu com 46,69% (n=9.949.947) dos óbitos no período, seguida pela região Nordeste (25,62%; n=5.461.002), região Sul (15,66%; n=3.337.681), região Centro-Oeste (6,29%; n=1.341.039) e região Norte (5,74%; n=1.222.429, Apêndice 8.

Os registros de óbito por doenças do aparelho respiratório (Capítulo X da CID-10), em todos as idades, na série estudada, foram 2.266.536. Na proporção da distribuição por região encontramos que a região Sudeste apresenta o maior número de óbitos (51,36%; n=1.164.014), seguida pela região Nordeste (20,77%; n=470.791), região Sul (16,89%; n=382.788), região Centro-Oeste (6,16%; n=139.649) e região Norte (4,82%; n=109.294), Apêndice 9.

Na análise do recorte dos óbitos por doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos, encontramos que as maiores proporções aconteceram nas regiões Sudeste

(34,69%; n=25.855) e Nordeste (33,70%; n=25.117). A região Centro-Oeste foi a que registrou menos casos (7,12%; n=5.307). A média das proporções de óbitos por doenças do aparelho respiratório, em menores de cinco anos, durante os anos foi de 5,26% (dp \pm 1,79). Os anos pandêmicos de 2009 e 2010 apresentaram proporções de 4,85% e 4,08%, respectivamente, Apêndice 10.

Como descrito na metodologia, os desfechos foram classificados em três grupos, sendo: influenza e pneumonia (I&P); bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório (B&ODPOC) e o total dos dois grupos, Influenza e pneumonia + bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório (I&P+ B&ODPOC).

Para o primeiro grupo de desfecho, influenza e pneumonia (I&P) em todas as idades, foram encontrados 1.027.244 óbitos, sendo que a região Sudeste predominou com 57,22% (n=587.824) dos registros, seguida pela região Nordeste (18,73%; n=192.372). As regiões Sul (13,26%; n=136.241), Centro-Oeste (5,81%; n= 59.678) e Norte (4,98%; n=51.129) e representaram 20,05% do total dos óbitos nessa categoria no Brasil. A média das proporções óbitos por I&P, na população geral, durante os anos foi de 5,26% (dp \pm 1,83). Os anos 2016 (8,19%; n=84.097) e 2018 (7,93%; n=81.440) apresentaram maior proporção de óbitos segundo essa classificação. O ano de 2000 apresentou menor proporção (2,88%; n=29.561), Apêndice 11.

Os óbitos para este grupo de I&P para a população menor de cinco anos de idade totalizaram 48.803. As regiões Nordeste e Sudeste lideraram o número de ocorrências, sendo 33,80% (n=16.497) na região Nordeste e 33,66% (n=16.428) na região Sudeste. As regiões Norte (17,73%, n=8.651), Sul (7,57%; n=3.692) e Centro-Oeste (7,24%; n=3.535) corresponderam a 32,53% dos óbitos no período para o grupo de I&P em menores de cinco anos. A média das proporções de óbitos por I&P em menores de cinco anos, entre 2000 e 2018 foi de 5,26% (dp \pm 1,69).

Os anos 2000 (8,92%; n=4.352) e 2001 (7,71%; n=3.764) apresentaram maior proporção de óbitos segundo essa classificação. O ano de 2017 apresentou menor proporção (3,06%; n= 1.492). Os anos pandêmicos de 2009 e 2010 apresentaram proporções de 4,99% e 4,06%, respectivamente, Apêndice 12.

Os óbitos por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório (B&ODPOC), na população geral no Brasil, entre os anos de 2000 a 2018 totalizaram 1.118.784. A proporção desses óbitos foi maior nas

regiões Sudeste (46,88%, n=524.494), Nordeste (22,07%; n=246.966) e Sul (20,08%; n=224.630). As regiões Centro-Oeste (6,39%; n=71.517) e Norte (4,57%; n=51.177) apresentaram menores proporções de óbitos. A média das proporções dos óbitos por B&ODPOC, entre 2000 e 2018 foi de 5,26% (dp \pm 0,85). Os anos 2017 (6,40%; n=71.572) e 2016 (6,27%; n=70.200) apresentaram maior proporção de óbitos segundo essa classificação. O ano de 2018 apresentou menor proporção (2,29%; n= 25.566). Os anos pandêmicos de 2009 e 2010 apresentaram proporções de 5,09% e 5,33%, respectivamente, Apêndice 13.

Os óbitos por B&ODPOC, para a população menor de cinco anos de idade foram 17.423. Novamente, as regiões Nordeste e Sudeste lideraram o número de ocorrências, sendo 36,12% (n=6.294) na região Nordeste e 34,08% (n=5.938) na região Sudeste. As regiões Norte (12,27%, n=2.138), Sul (9,98%; n=7.738) e Centro-Oeste (7,55%; 1.315) corresponderam a 29,79% dos óbitos no período para o grupo de B&ODPOC em menores de cinco anos. A média das proporções de óbitos por B&ODPOC em menores de cinco anos, entre 2000 e 2018 foi de 5,26% (dp \pm 2,52).

Os anos 2000 (10,53%; n=1.835) e 2001 (10,12%; n=1.764) apresentaram maior proporção de óbitos segundo essa classificação. O ano de 2018 apresentou menor proporção (2,80%; n= 487). Os anos pandêmicos de 2009 e 2010 apresentaram proporções de 4,33% e 4,05%, respectivamente, Apêndice 14. Na Tabela 3 pode-se observar os principais resultados apresentados acima.

Tabela 3- Distribuição dos óbitos, por região. Brasil, 2000 a 2018

| Região | Total óbitos | | Total Cap 10 | | Cap 10 <5 anos | | Total I&P | | I&P <5 | | Total B&OCVR | | B&OCVR <5 | |
|--------------|--------------|--------|--------------|--------|----------------|--------|-----------|--------|--------|--------|--------------|--------|-----------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Norte | 1.222.429 | 5,74 | 109.294 | 4,82 | 11.598 | 15,56 | 51.129 | 4,98 | 8.651 | 17,73 | 51.177 | 4,57 | 2.138 | 12,27 |
| Nordeste | 5.461.002 | 25,62 | 470.791 | 20,77 | 25.117 | 33,70 | 192.372 | 18,73 | 16.497 | 33,80 | 246.966 | 22,07 | 6.294 | 36,12 |
| Sudeste | 9.949.947 | 46,69 | 1.164.014 | 51,36 | 25.855 | 34,69 | 587.824 | 57,22 | 16.428 | 33,66 | 524.494 | 46,88 | 5.938 | 34,08 |
| Sul | 3.337.681 | 15,66 | 382.788 | 16,89 | 6.646 | 8,92 | 136.241 | 13,26 | 3.692 | 7,57 | 224.630 | 20,08 | 1.738 | 9,98 |
| Centro-Oeste | 1.341.039 | 6,29 | 139.649 | 6,16 | 5.307 | 7,12 | 59.678 | 5,81 | 3.535 | 7,24 | 71.517 | 6,39 | 1.315 | 7,55 |
| Total | 21.312.098 | 100,00 | 2.266.536 | 100,00 | 74.523 | 100,00 | 1.027.244 | 100,00 | 48.803 | 100,00 | 1.118.784 | 100,00 | 17.423 | 100,00 |

Ao analisar os coeficientes de mortalidade (CM) por I&P e B&ODPOC a partir do boxplot da Figura 4, nota-se que o primeiro grupo possui uma mediana do CM mais elevada do que o segundo. No I&P também se observa maior intervalo interquartílico, indicando maior dispersão dos dados. A amplitude nesse grupo é maior, sendo de 0,15 óbitos, enquanto no grupo B&ODPOC é de 0,08 óbitos para cada 1.000 habitantes. Em ambas as distribuições se observa uma pequena assimetria positiva, considerando que a mediana se aproxima do primeiro quartil. Contudo, média e mediana apresentam valores próximos, 0,158 e 0,150 para o primeiro grupo, e 0,055 e 0,050 para cada 1.000 hab. para o segundo grupo, respectivamente, indicando uma distribuição mais próxima à curva normal. Não são identificados valores discrepantes em nenhum dos grupos analisados. O resultado do teste de Mann-Whitney-Wilcoxon para a comparação dos dois grupos foi de 358,5, com valor de $p < 0,001$, indicando que há uma probabilidade muito pequena dos CM serem iguais, dado que a hipótese nula seja verdadeira, assim pode-se inferir que os CM nos grupos I&P e B&ODPOC são diferentes.

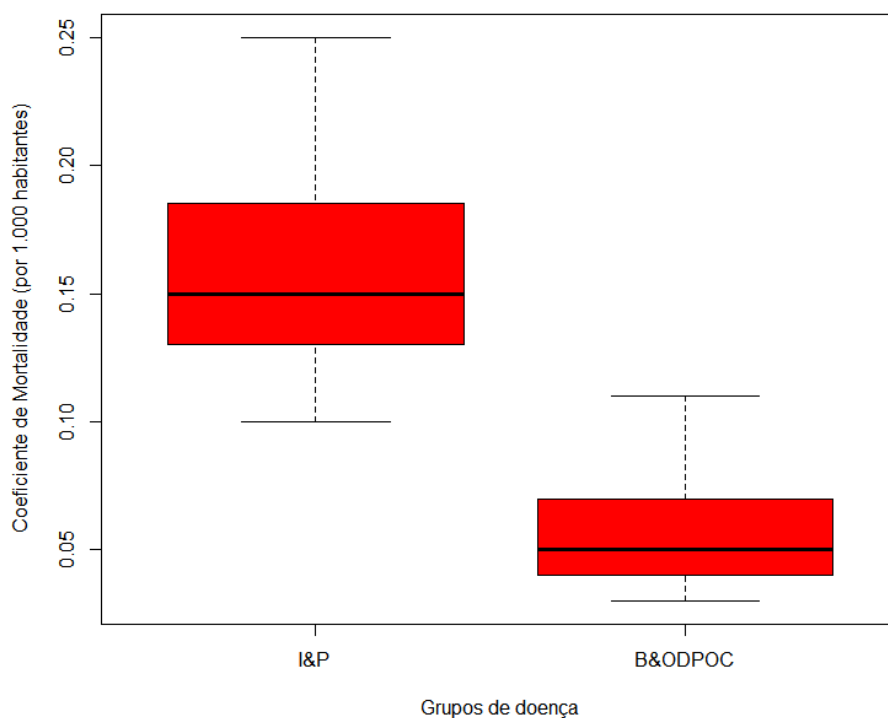


Figura 4- Coeficientes de mortalidade por I&P e B&ODPOC em menores de 5 anos. Brasil, 2000 a 2018.

Os coeficientes de mortalidade em menores de cinco anos, assim como os coeficientes de internação, foram consideravelmente menores no grupo B&ODPOC no período avaliado. O grupo I&P foi o que deteve os maiores coeficientes. Embora note-se que nos dois

grupos haja um declínio nos óbitos por 1.000 habitantes, existem flutuações quase que anuais ao longo de toda a série, evidenciada na curva de I&P+B&ODPOC, Figura 5.

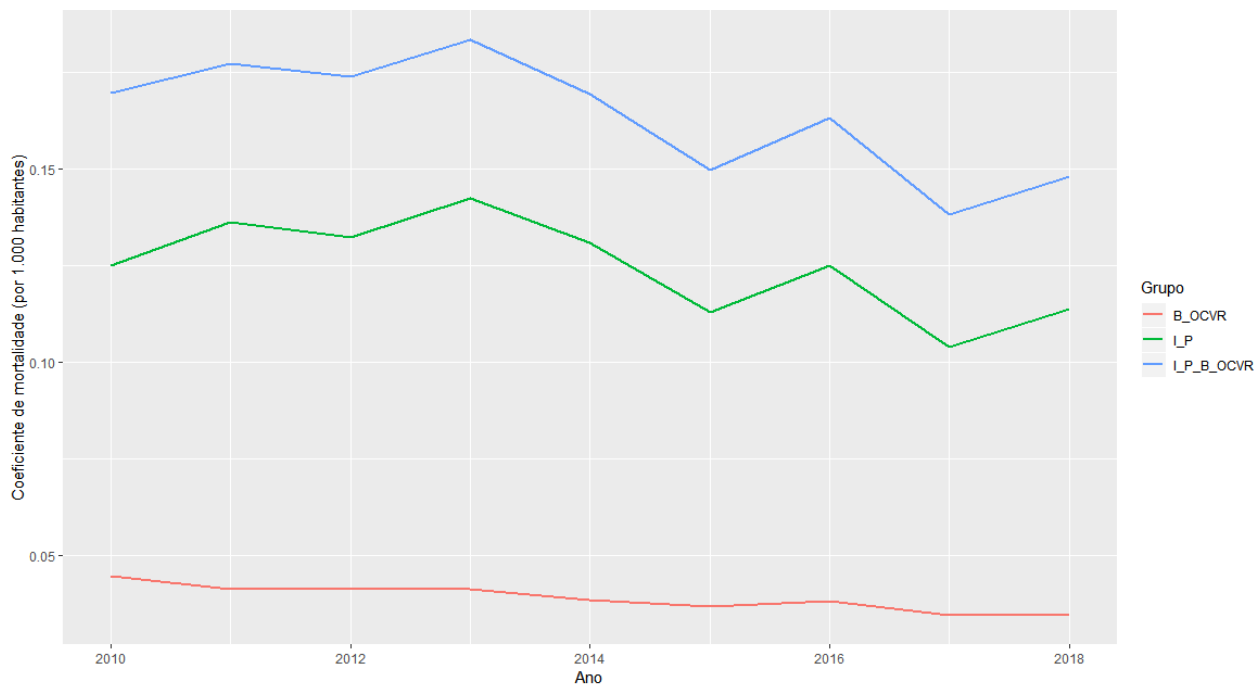


Figura 5- Distribuição anual do coeficiente de mortalidade por I&P, B&ODPOC e I&P+B&ODPOC em menores de 5 anos. Brasil, 2010 a 2018.

3.4 SIVEP- Gripe

No Brasil, entre 2014 e 2018, foram diagnosticados 22.779 casos de síndrome gripal (SG) em menores de cinco anos na rede de unidades sentinela de influenza. Ao longo dos anos houve um aumento de 45,5% no número de registros, passando de 3.667 (16,1%) em 2014 para 5.338 (23,4%) casos em 2018, dentro deste grupo etário, Figura 6.

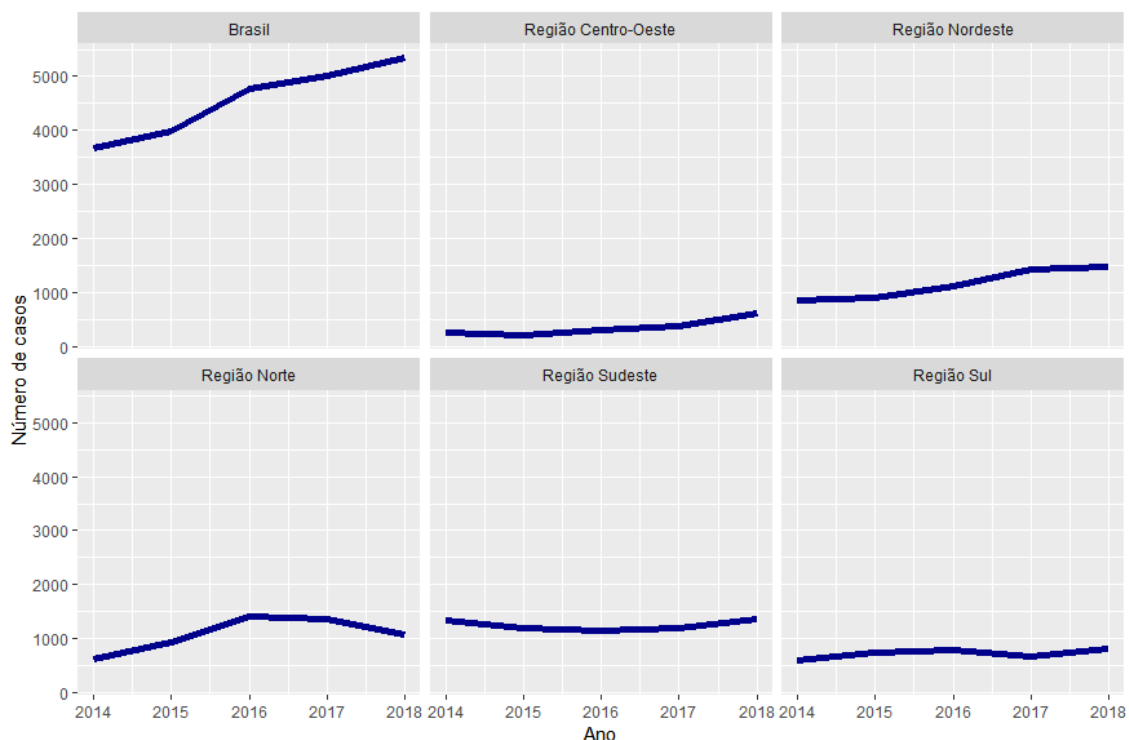


Figura 6-Distribuição de casos de SG em menores de cinco anos, Brasil e Regiões, 2014 a 2018

Ao observar a distribuição de casos por semana epidemiológica, apresentados na Figura 7 verifica-se que as ondas de casos anualmente não são substancialmente destoantes. Em todo o período nota-se que o aumento do número de casos se dá entre as semanas 9 e 27, que correspondem aos meses de março a julho. Ao final de cada ano da série, observa-se que algumas semanas apresentam um incremento no número de casos. O ano de 2018 se destaca chegando a 170 casos registrados na semana 16.

Em relação às regiões brasileiras, a que concentrou o maior número de casos de SG em menores de cinco anos foi a Sudeste, representando 27,3%, seguida do Nordeste com 25,3% do total. A região que apresentou o menor número de casos foi a Centro-Oeste, correspondendo a 7,7% do total de registros do país. A distribuição dos casos nas regiões brasileiras segundo semana epidemiológica está ilustrada na Figura 7. Os eixos y, representando os casos de SG foram padronizados para fins de comparação.

No período de 2014 a 2018, a região Norte do país foi responsável por 5.428 casos de SG em menores de 5 anos. O ano que apresentou o maior número de casos foi 2016, com 1.423 (26,2%) registros, enquanto o menor número foi observado em 2014, totalizando 634 casos (11,7%). Na análise por semana epidemiológica, evidencia-se que as semanas

16 e 52 de 2017 foram as responsáveis pelo maior número de casos na série, com 54 casos cada. Esse ano juntamente com 2016 apresentam curvas mais expressivas na série em que é possível evidenciar com maior clareza as ondas de casos e seus picos.

Na região Nordeste do país foram identificados 5.756 casos de SG no período analisado. Observa-se um aumento de 74,1% do número de casos ao de 2014 para 2018, saindo de 846 casos no primeiro ano para 1.473 no último ano. Ao analisar a curva epidêmica nota-se que o ano de 2017 foi o que apresentou semanas com maior concentração de casos, sendo quatro semanas com 44 registros em cada uma. Embora evidencie-se nos anos da série uma dispersão dos casos ao longo de cada ano, verifica-se, de maneira geral, que as semanas de 6 a 30 são as que possuem os maiores volumes de casos, principalmente nos anos de 2016 a 2018. No ano de 2014 as semanas com maior destaque no registro de casos foram a de 27 a 51.

Em relação à região Centro-Oeste foram registrados no período de 2014 a 2018, 1.764 casos de SG em menores de cinco anos. Observou-se que 2018 foi o ano com o mais elevado número de casos e 2015 foi o que compreendeu o menor, sendo 609 (34,5%) e 212 (12%) casos identificados, respectivamente. Na curva epidêmica dessa região, nota-se que 2018 se destaca dos demais anos, com os picos da curva sendo evidenciados nas semanas 18, com 53 casos e semana 16, com 43 casos. Apesar da dispersão observada nos demais anos, as semanas que vão de 14 a 20, são as que concentram o maior volume de casos.

Quanto ao Sul do país, observou-se que 3.611 casos foram identificados nessa região no período de análise. O ano de 2018 teve o maior número de registros com 814 (22,5%) enquanto 2014 foi o que apresentou o menor número, com 594 (16,4%) casos no ano. Considerando toda a série histórica por semana epidemiológica, nota-se que a semana 19 de 2016 foi a que teve o maior número de casos em todo o período com 30 registros de SG. De modo geral as semanas que vão de 12 a 23 são as que concentram o maior volume de casos nos anos estudados, embora o ano de 2017 apresente maior dispersão dos casos ao longo de todo o ano.

Já na região Sudeste do país foram identificados 6.220 casos de SG em menores de cinco anos no período de 2014 a 2018. A distribuição de casos ao longo dos anos foi relativamente homogênea, com uma diferença de 223 casos do ano de 2016 que obteve o menor número de registros, totalizando 1.142 (18,4%) casos e 2018 com o maior número, sendo 1.365 (21,9%) casos identificados nesse ano. Analisando a distribuição por semana

epidemiológica, observa-se que há várias semanas com picos de casos ao longo de todo o ano, em cada um dos anos da série, ainda assim nota-se que de maneira geral as semanas que vão de 6 a 30 são as que concentram mais casos. As semanas 12 de 2018 e 23 de 2014 foram as que obtiveram o maior número de registros de toda a série histórica, com 54 e 46 casos, respectivamente.

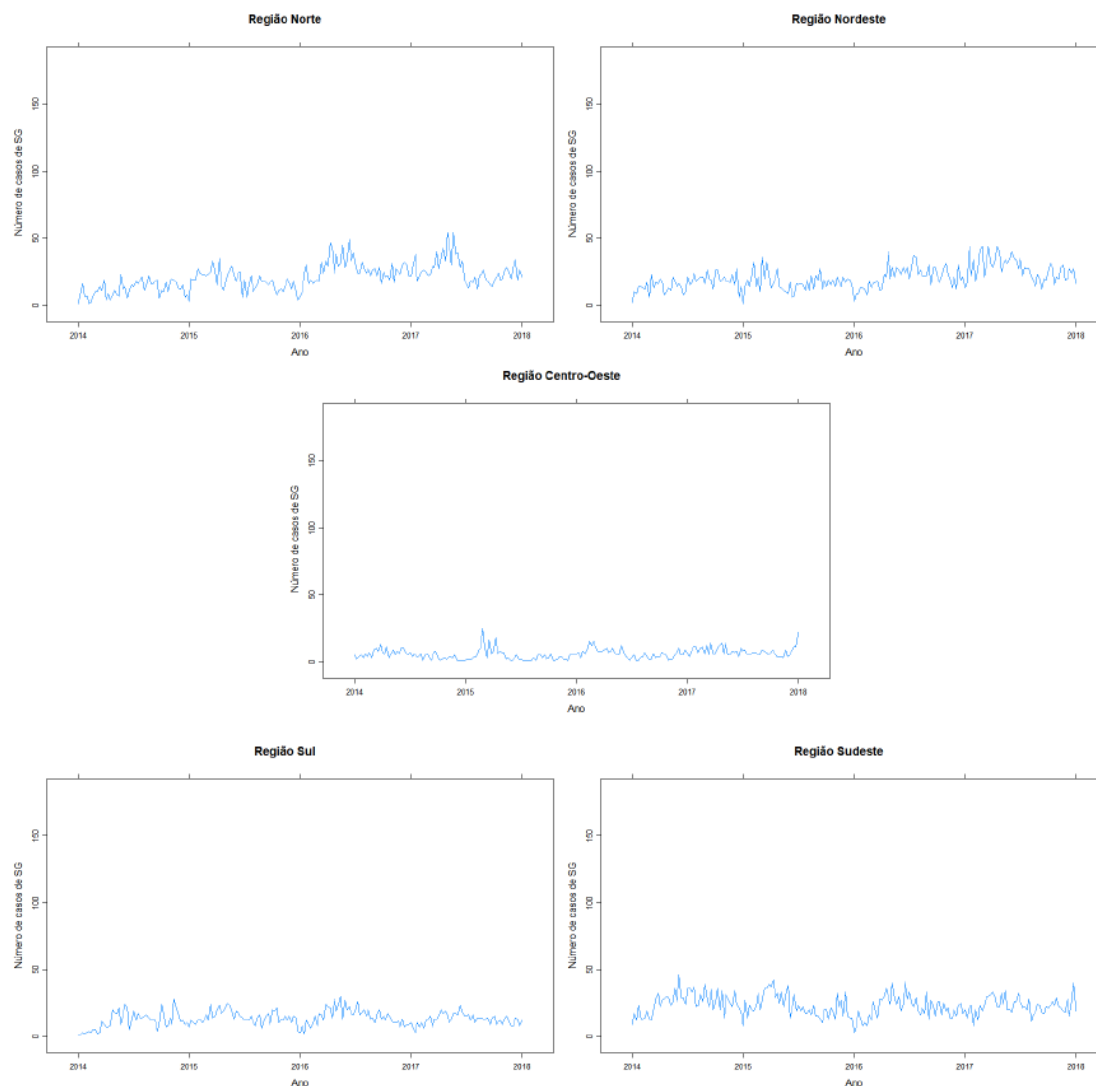


Figura 7- Distribuição de casos de SG em menores de cinco anos, por semana epidemiológica e região. Brasil, 2014 a 2018

Analisando os grupos Norte, composto pelas regiões Norte e Nordeste, foram 11.184 (49,09%) casos de SG em menores de cinco anos registrados de 2014 a 2018. Verificou-se que 2017 foi o ano com maior número de casos, foram 2.784 (24,9%), seguido de 2018

com 2.350 (22,8%) registros e 2014 foi o que obteve o menor número, 1.480 (13,2%). Os anos de 2017 e 2016 se destacam na curva epidêmica, com as semanas 14 e 18 de 2017, com 86 e 85 casos, respectivamente e a semana 22 de 2016, com 77 casos, sendo essas três as semanas com os maiores registros de casos da série, Figura 8.

Em relação ao grupo Sul, que abrange as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, foram 11.595 (50,91%) casos de SG observados no período de análise. O maior número de casos foi identificado em 2018, enquanto o menor foi observado em 2015, sendo 2.788 (24%) e 2.153 (18,6%) casos, respectivamente. Analisando a curva epidêmica apresentada na Figura 8, nota-se que o formato das ondas da doença é similar nos três primeiros anos da série. O ano de 2018 se destaca com maior volume de casos, sendo o pico da curva apresentado na semana 12, com 109 registros da doença.

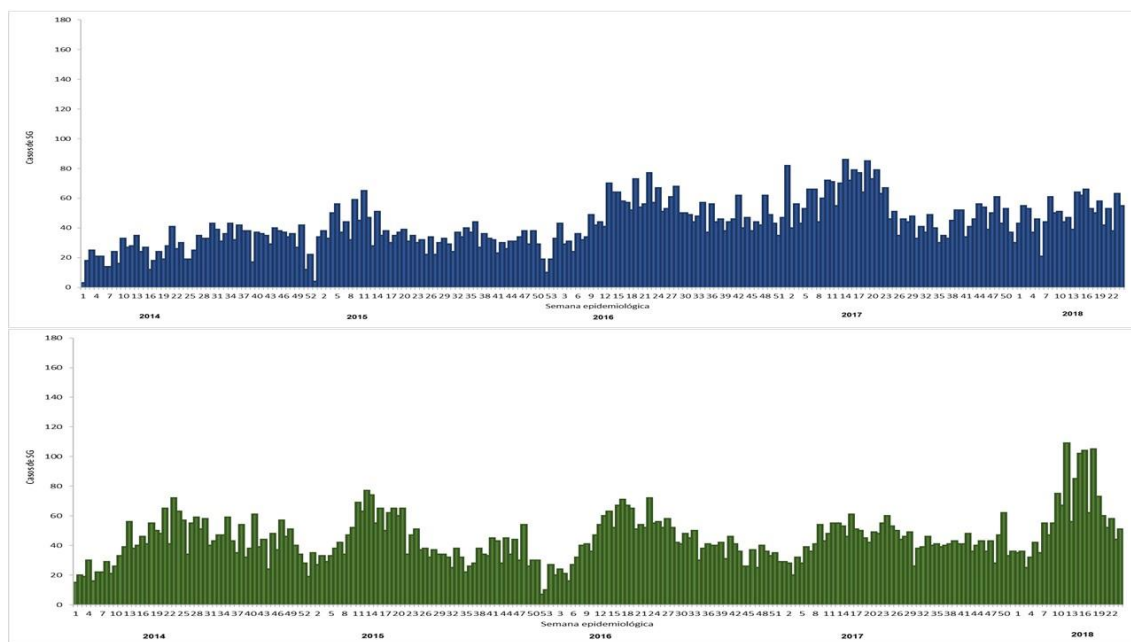


Figura 8- Distribuição de casos de SG em menores de cinco anos, por grupo Norte (superior) e Sul (inferior). Brasil, 2014 a 2018

3.4.1- Síndrome gripal por influenza em menores de cinco anos

No período de 2014 a 2018, foram identificados 1.365 casos de síndrome gripal (SG) por influenza em menores de 5 anos no Brasil. O ano de 2018 foi o que apresentou a maior quantidade de casos, com 383, seguido do ano de 2017, que concentrou 334 registros, representando 28,1% e 24,5% do total de casos, respectivamente. O menor quantitativo foi observado em 2015 com 141 casos, totalizando 10,3%. Na análise por regiões, a

Sudeste foi responsável pelo maior número de registros de SG por influenza neste grupo etário, sendo identificados 369 casos, com 27% do total. Em segunda posição encontra-se o Nordeste que deteve 349 observações, contribuindo com 25,6%. A menor proporção de casos foi observada na região Centro-Oeste, que deteve apenas 10,1% dos registros. Em relação ao tipo de influenza, do total de casos de SG, apenas 0,1% dos registros não foram classificados quanto ao tipo. A maioria dos casos de SG por influenza em menores de 5 anos foi do tipo A, com 986 registros, representando 72,2% do total. Analisando a série histórica, embora a influenza A tenha sido consideravelmente maior em todos os anos, o ano de 2018 concentrou o maior número de registros para esse tipo, 313, enquanto para influenza B, 2017 foi o que teve maior destaque com 131 casos. Quanto às regiões brasileiras, a Sudeste, seguida da Sul, apresentaram o maior número de registros tanto para Influenza A, quanto para influenza B, Figura 9.

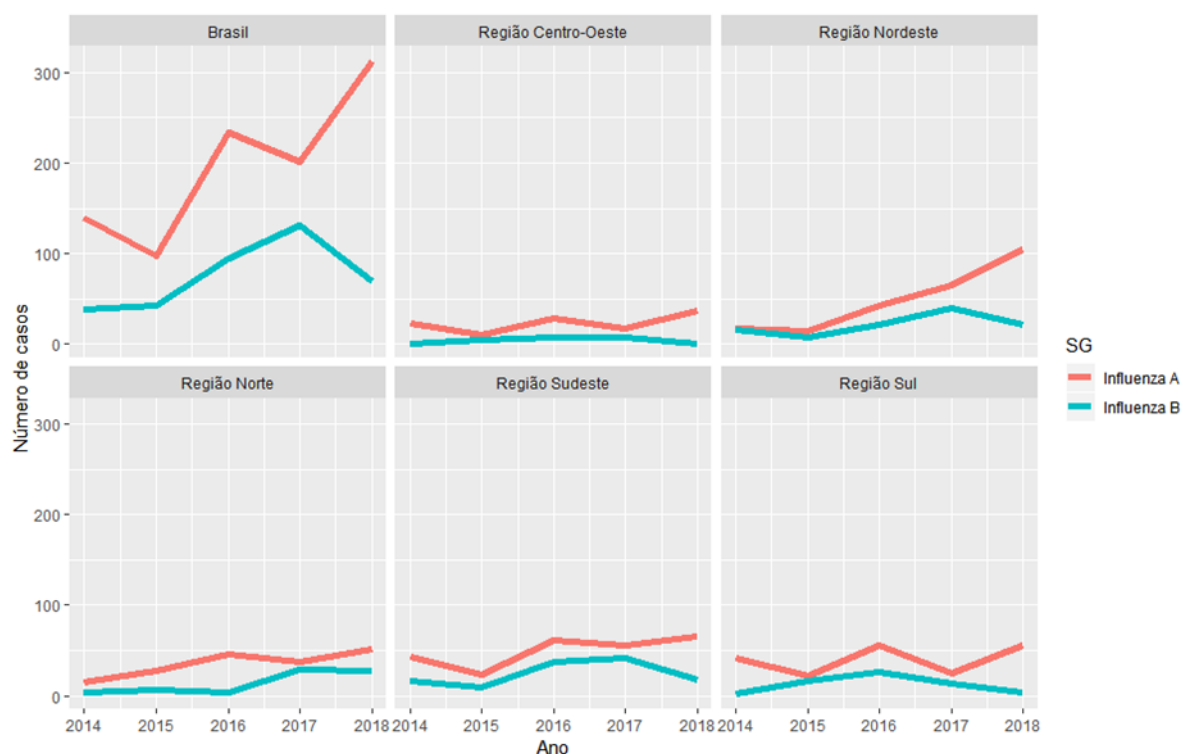


Figura 9- Distribuição de casos de SG por tipo de influenza em menores de cinco anos. Brasil e regiões, 2014 a 2018.

3.4.2- Unidades de vigilância sentinela

No período de 2014 a 2018 foram identificadas uma média anual de 102,4 unidades sentinelas no Brasil, responsáveis pela identificação de 22.787 casos de SG em menores

de cinco anos de idade. Os anos de 2014 e 2016 foram os que mais concentraram unidades sentinelas, sendo que ambos tiveram 106 US cada, correspondendo a 20,7% do total de US. A segunda posição é ocupada pelo ano de 2017, com 104 US, representando 20,3%. Já o menor número de US foi observado em 2015, que deteve 97 US, com 18,9%.

Em relação às unidades sentinelas segundo ano de primeiros sintomas nas UF em que os casos de SG em menores de cinco anos foram notificados, observa-se que quatro UF só tiveram registros de unidades sentinelas em dois anos. Três dessas são pertencentes à região Nordeste do Brasil e uma pertencente à região Sudeste do país. O Maranhão (MA), o Rio Grande do Norte (RN) e o Espírito Santo (ES), registraram apenas duas US em dois anos distintos.

Alagoas apresentou duas US em 2014, o que equivale a dois terços das unidades identificadas na UF. Mato Grosso (MT) não apresentou registros de US no período do estudo. O baixo registro de US ou a ausência de registros, sugere uma fragilidade na vigilância local para SG. O Paraná foi a UF que mais registrou US em todos os anos, sendo o maior número observado em 2014, seguido de SP, em que se observou um maior número de US em 2016 e 2017. Nota-se que em 2018, quase todas as UF tiveram US, exceto AL e MT, sugerindo maior cobertura da vigilância nesse ano em todo o país, Figura 10.

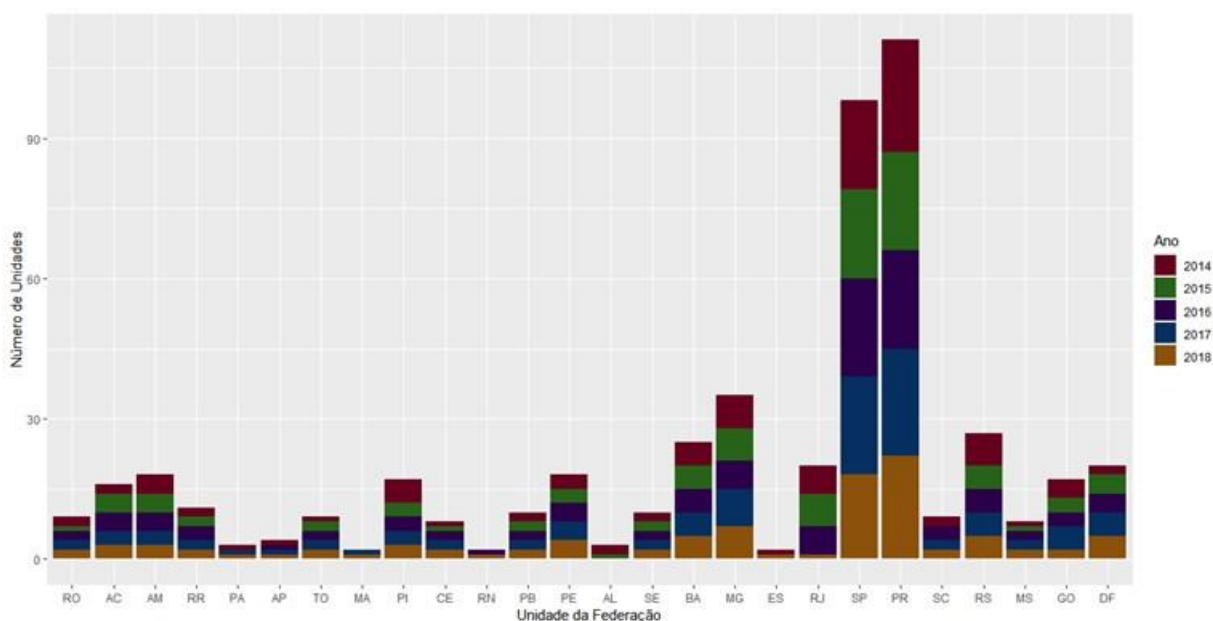


Figura 10- Unidades sentinelas para SG segundo ano de primeiro sintoma e Unidade da Federação de notificação.

3.5 SINAN Influenza Web

A distribuição do número de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por semana epidemiológica pode ser observada nos gráficos das figuras abaixo. Considerando a variação do número de casos no Brasil e regiões brasileiras, os eixos dos gráficos não foram padronizados para facilitar a visualização, portanto, deve-se ter cautela na comparação entre localidades.

O Brasil registrou 45.780 casos de SRAG em menores de cinco anos entre 2014 e 2018. Em todo o período pode-se observar que os maiores números de casos se concentram entre as semanas epidemiológicas de 11 a 32. Essas semanas correspondem aos meses de março a agosto, período com maior ocorrência de doenças respiratórias comuns no outono e inverno. Na série histórica analisada, o ano de 2016 destaca-se com quase 1080 casos registrados na semana 14, seguido do ano de 2018, em que o pico da doença foi identificado na semana 16 com 623 casos. O ano 2015 foi o que apresentou a menor curva com 282 casos na semana 19, Figura 11.

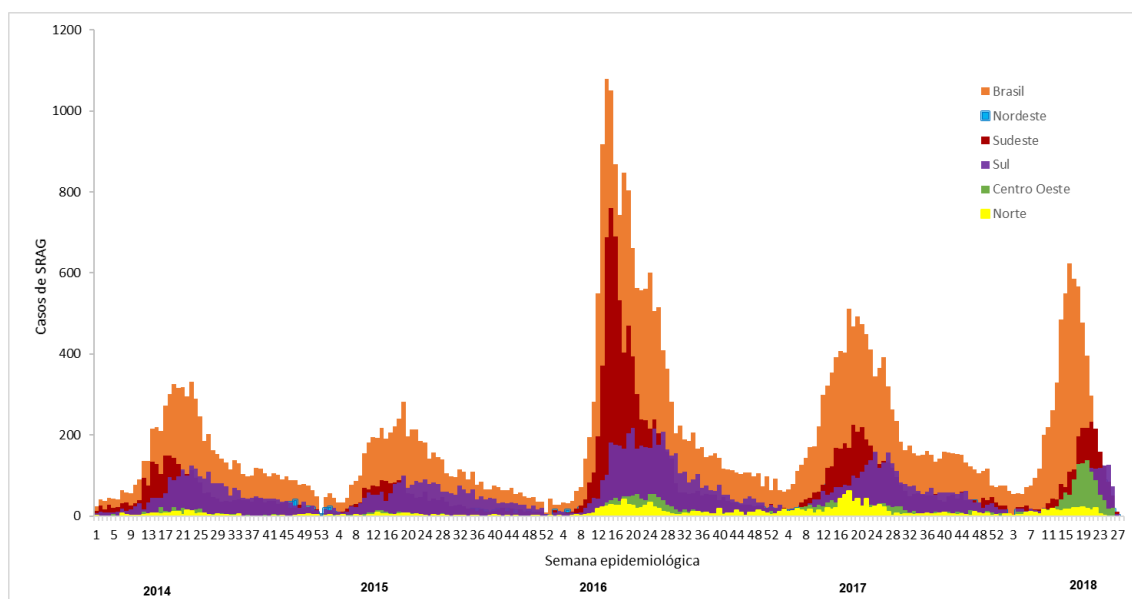


Figura 11- Distribuição de casos de SRAG em menores de cinco anos segundo semana epidemiológica, Brasil e Regiões, 2014 a 2018.

Considerando a distribuição dos casos de SRAG por região do país, a Norte foi a que apresentou o menor número de casos da doença, 1.973 (4,31%) casos registrados no período. A região que obteve a maior concentração da doença foi a Sudeste com 18.779 (41,02%) casos. Nota-se que o número de casos em cada região, é influenciado pelo tamanho da população o que justifica um menor e maior número de casos nessas regiões, Figura 12.

A região Norte apresentou a maior onda de casos de SRAG no ano de 2017 seguido do ano de 2016, com 62 e 42 casos registrados na semana 18, respectivamente. Seguindo o padrão nacional, a menor onda de casos foi observada no ano de 2015, com o pico do ano sendo de 9 casos na semana 12. Na região Nordeste foram identificados 7.331 casos de SRAG entre 2014 e 2018 com o maior registro nas semanas de 12 a 26 de cada ano. O maior pico da doença ocorreu em 2018, sendo a semana 16 a que deteve o maior número de casos com 136 registros, seguido de 2016 com 104 casos na semana 19.

Já na região Centro-Oeste foram notificados 3.447 casos de SRAG no período analisado, sendo a maior quantidade de casos identificada em 2018. O pico foi observado na semana 16 desse ano, com 138 casos.

Quanto à região Sul, foram registrados 14.250 casos de SRAG de 2014 a 2018 e o ano de 2016 também foi o que atingiu os maiores picos da doença, com mais de 200 casos observados em algumas semanas.

Na região Sudeste do país evidencia-se na série histórica analisada que o ano de 2016 apresentou um aumento substancial da doença em comparação com os outros anos, sendo observados na semana epidemiológica 14, 761 casos de SRAG. Os demais anos da série não apresentaram número de casos superiores a 300. As maiores altas são identificadas nas semanas que correspondem aos meses de março a agosto. As ondas de casos seguem comportamento semelhantes aos da região Nordeste.

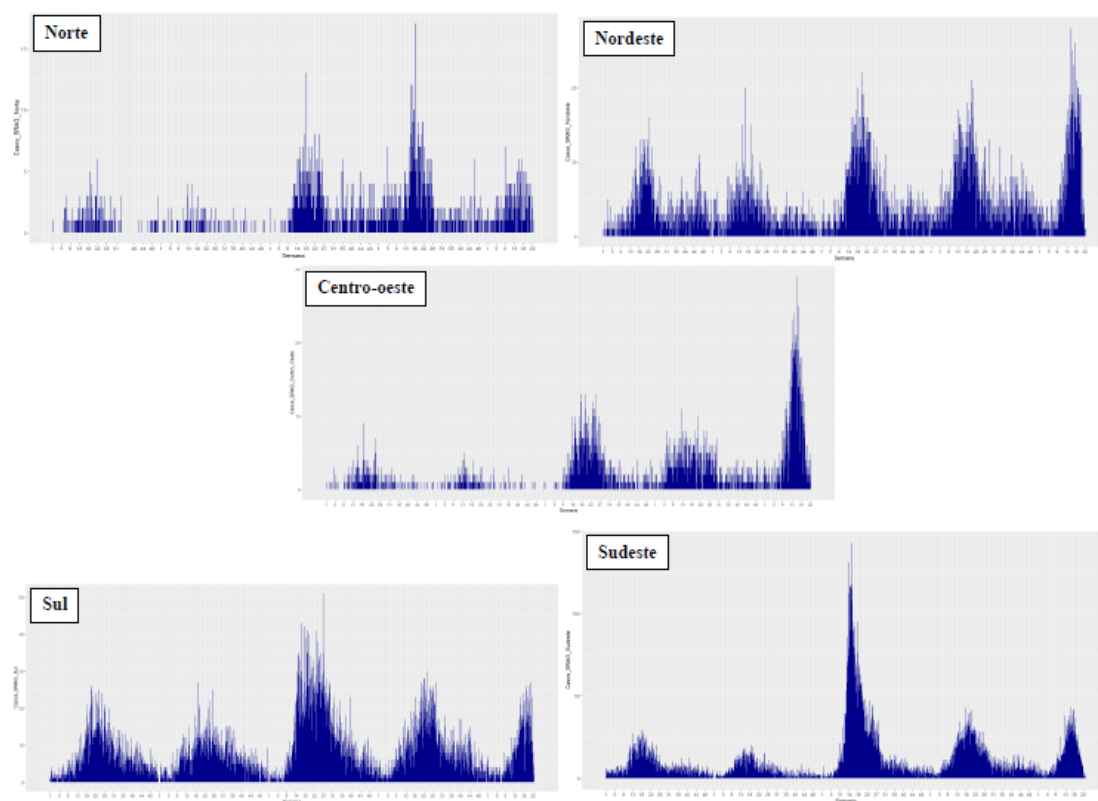


Figura 12- Distribuição de casos de SRAG em menores de cinco anos segundo semana epidemiológica e regiões, 2014 a 2018.

O grupo Norte, formado pelas regiões Norte e Nordeste, foi responsável por 9.304 (20,32%) casos de SRAG de 2014 a 2018. Os três últimos anos foram os que apresentaram os maiores picos de casos da doença, sendo 2018 o ano com maior destaque, sendo registrados 157 casos na semana epidemiológica 16. Quanto ao grupo Sul, em que fazem parte as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, foram registrados 36.476 (79,68%) e a maior onda de SRAG foi identificada em 2017, enquanto a menor foi observada no ano de 2015, Figura 13.

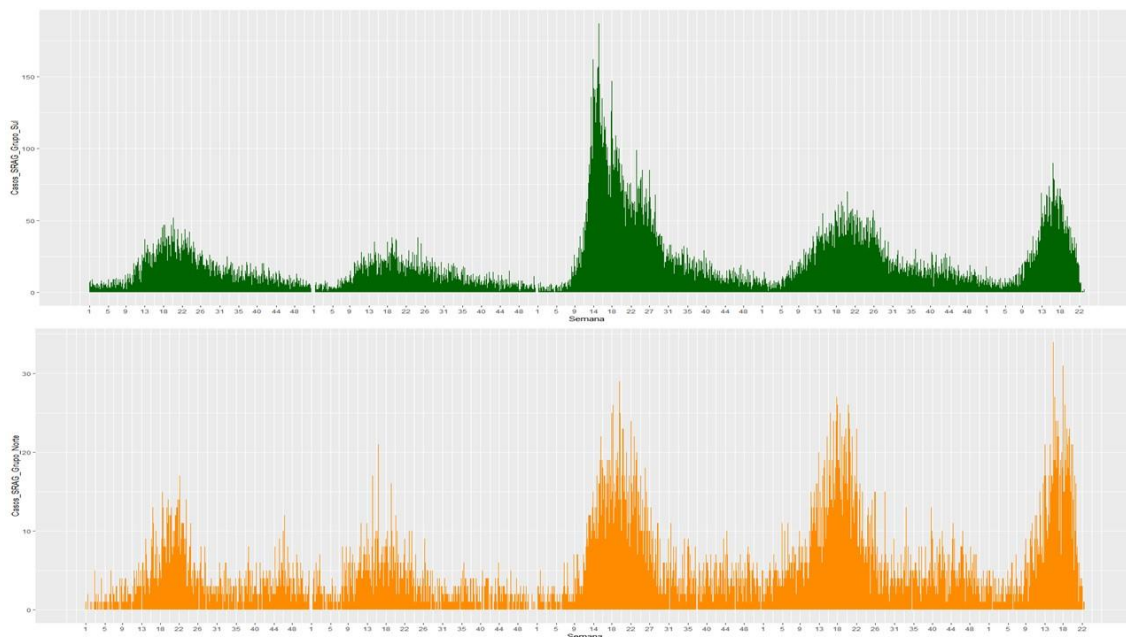


Figura 13- Distribuição de casos de SRAG em menores de cinco anos segundo semana epidemiológica e grupo Norte e Sul. Brasil, 2014 a 2018

3.5.1- SRAG por influenza em menores de cinco anos

No Brasil, no período de 2014 a 2018, foram diagnosticados 3.556 casos de Síndrome Respiratória Grave por Influenza em menores de cinco anos. O ano de 2016 foi responsável por mais da metade dos casos, foram 1.945 registros, representando 54,7% do total. Os anos de 2015 e 2014 detiveram os menores números, 147 e 317 casos, perfazendo uma proporção de 4,1 e 8,9%, respectivamente. Na análise por região, observou-se que a Sudeste foi a que concentrou o maior número de casos, 1.640, com 46,1%, seguida da região Sul que deteve 25,5% dos casos. A região Norte apresentou 128 registros, totalizando 3,6%. Do total de casos registrados como influenza, 1,2% não apresentaram informação de região.

Em relação ao diagnóstico etiológico de SRAG para influenza, no período observado, a maioria dos casos apresentou diagnóstico para influenza A, com 3.029 registros, representando 85,2% do total. Foram observados 458 casos positivos para influenza B e 18 resultados tanto para influenza A quanto para influenza B, com 12,9 e 0,5%, respectivamente. Para influenza A, o ano de 2016 teve maior captação de casos, 1.784, enquanto 2015 foi o que registrou o menor número, 101 casos. Para Influenza B, 2017 foi o ano que concentrou o maior número de observações, 155, e 2014 deteve o menor número, 33 casos. O diagnóstico positivo para os dois tipos foi observado apenas entre

2016 e 2018, esse ano o que apresentou o maior número de casos. Quanto à região, a Sudeste obteve o maior número de registros para os dois tipos de influenza, A (1408), B (11) e combinados (201), Figura 14.

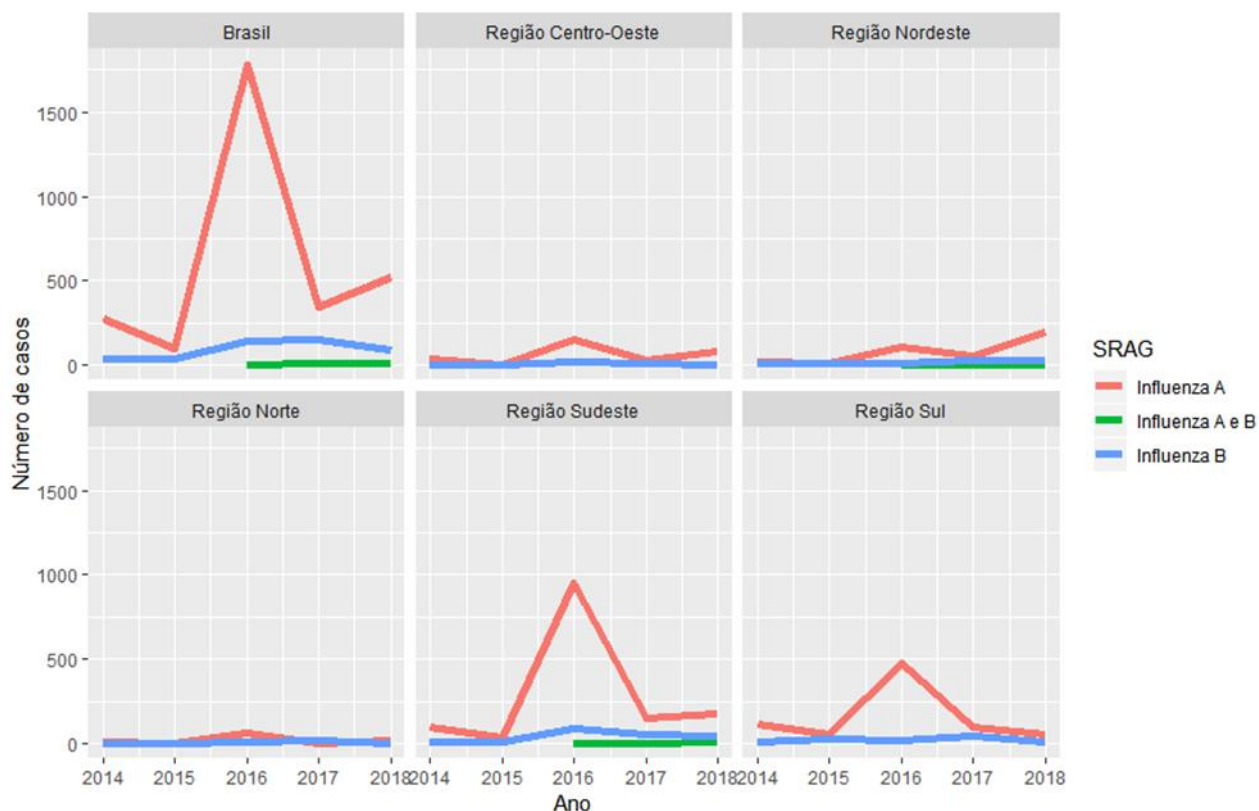


Figura 14- Distribuição de casos de SRAG por tipo de influenza em menores de cinco anos. Brasil e regiões, 2014 a 2018.

3.6 Vírus Sincicial Respiratório

Quando analisados os registros de síndrome gripal no SIVEP- Gripe, no Brasil, no período de 2014 a 2018 foram identificados 1.736 casos de Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em menores de cinco anos. O ano de 2018 foi o que deteve o maior número de casos, sendo 799 casos identificados, correspondendo a 46% do total, seguido do ano de 2017 com 507 casos, representando 29,2% do total identificado no Brasil. O menor número foi observado no ano de 2014 que deteve 105 casos, sendo 6% do total.

Na análise por região, nota-se que a Sudeste foi a que mais se destacou em número de casos, enquanto a região Sul do país ocupou a segunda posição. Foram observados 534 e 397 casos, correspondendo a 30,8% e 22,9% do total, respectivamente. A região Norte foi a que registrou o menor número de casos, foram 152, contribuindo com 8,8% do total.

Assim como no Brasil, nas regiões, com exceção da região Norte, o ano de 2018 foi o que apresentou maior concentração de casos, nessa região, o maior número foi observado em 2017, conforme mostrado na Figura 15. O Centro-Oeste não teve registro de casos nos anos de 2014 e 2015.

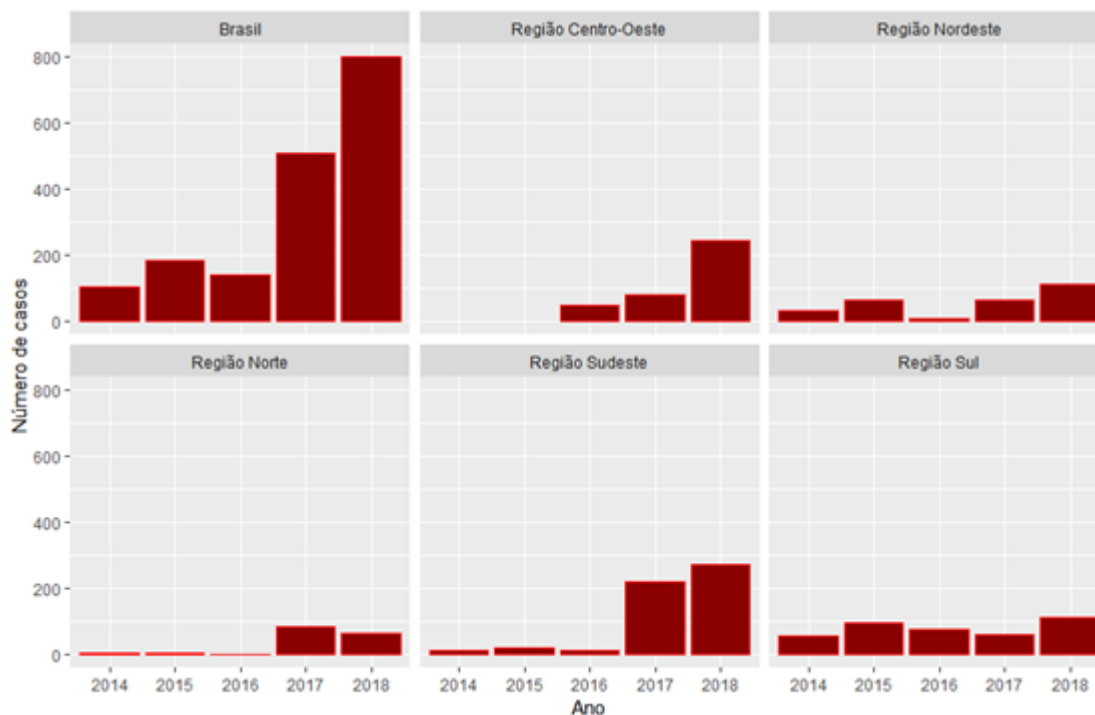


Figura 15- Distribuição dos casos de Vírus Sincial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e região brasileira, 2014 a 2018.

Comparando-se os grupos Norte, formado pelas regiões Norte e Nordeste, e Sul, composto pelas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, nota-se que o segundo grupo deteve 74,89% do total de casos, com 1.300 registros no período de 2014 a 2018 em detrimento dos 436 (25,11%) casos do primeiro grupo. O grupo Sul apresentou comportamento crescente ano longo da série, com um aumento abrupto a partir de 2016. Já o grupo Norte apresentou algumas oscilações no período, com uma queda marcada também em 2016, mas que se apresentou crescente nos anos seguintes, Figura 16.

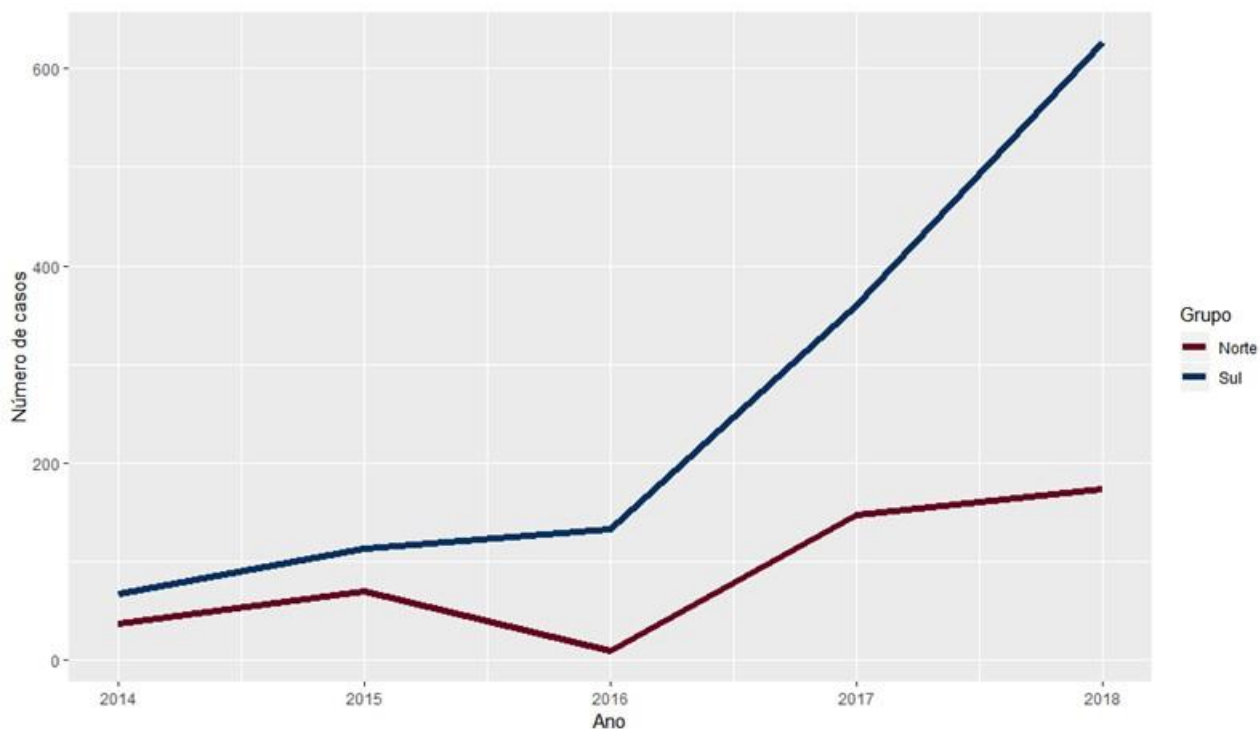


Figura 16- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório segundo ano e grupos Norte e Sul, 2014 a 2018.

Em relação às Unidades da Federação de residência, dos 1.736 casos de VSR em menores de cinco anos, 381 foram observados no Paraná (PR), 350 em São Paulo (SP) e 248 no Distrito Federal (DF), representando 21,9%, 20,2% e 14,3%, respectivamente. Três UF identificaram apenas um caso, sendo essas pertencentes à região Nordeste, Sudeste e Sul do país, são elas: Pernambuco (PE), Espírito Santo (ES) e Rio Grande do Sul (RS), contribuindo com 0,1% do total cada. Analisando os anos de primeiros sintomas, embora SP ocupe a segunda posição em número de casos, essa UF não registrou casos em 2014 e nem 2015 e apenas oito casos foram observados em 2016. A maioria das UF tiveram concentração de casos de VSR nos dois últimos anos da série, Figura 17

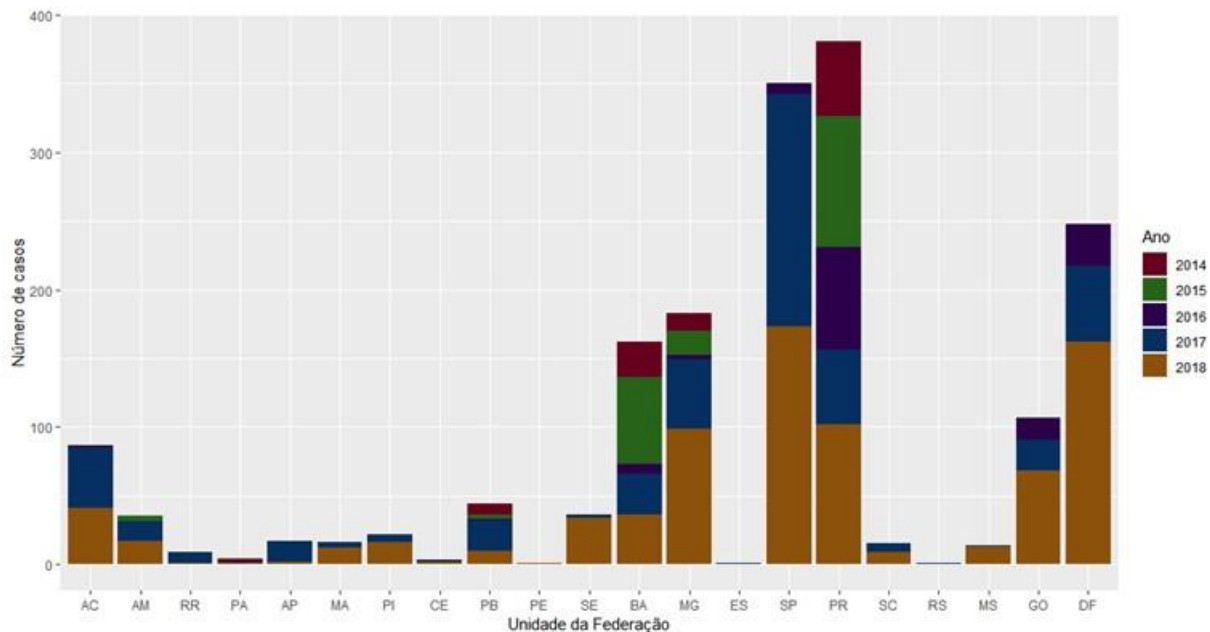


Figura 17- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e Unidade da Federação, 2014 a 2018.

Quando analisados os registros de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no SINAN Influenza Web, no Brasil, no período de 2014 a 2018 foram identificados, no período de 2014 a 2018, 8.167 casos de Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em menores de cinco anos no Brasil. O ano de 2017 foi responsável pelo maior número de casos no período, sendo 2.229 registros, o que corresponde a 27,3% do total. Em segunda posição está o ano de 2016 que concentrou 1.994 casos, com 24,4%. O menor número de registros de VSR foi observado em 2014, com 1.040 casos, representando 12,7% do total.

Na análise por região, identifica-se que o Sul do país detém quase 50% dos casos de VSR, sendo 3.936 registros observados, seguido da região Sudeste com 1.903 casos, totalizando 23,3%. A região Norte registrou 303 casos, correspondendo a 3,7% do total, sendo a região em que se identificou o menor número de casos. Nas regiões Centro-Oeste e Nordeste houve um maior número de registros de VSR em menores de cinco anos observados no ano de 2018, enquanto na região Sul o ano com maior concentração de casos foi 2016, Figura 18.

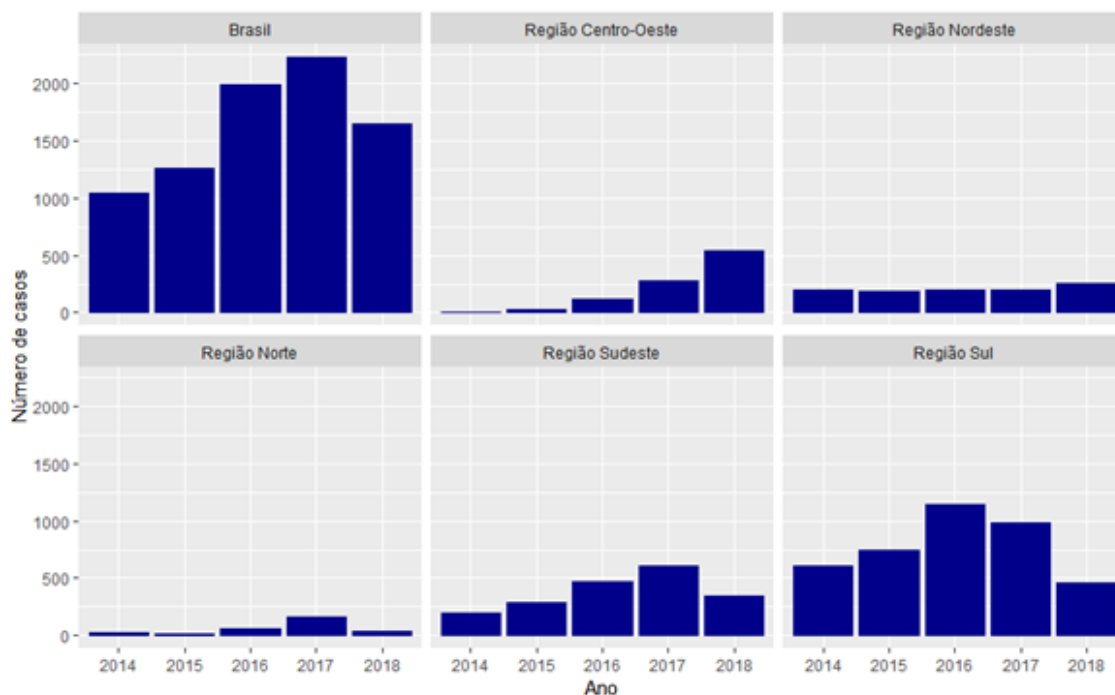


Figura 18- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e região brasileira, 2014 a 2018.

Na Figura 19, observam-se os grupos Norte, que compreende as regiões Norte e Nordeste, e Sul, de que fazem parte as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste. No primeiro grupo, foram registrados 1.347 (16,5%) casos de VSR em crianças menores de cinco anos, enquanto o segundo grupo deteve 6.820 (83,5%) dos casos. Ao longo da série histórica o grupo Sul apresentou um crescimento, sendo observado um aumento substancial a partir de 2015, contudo há uma redução considerável de casos em 2018. O grupo Norte também apresentou um discreto aumento ao longo do período, com redução no último ano da série.

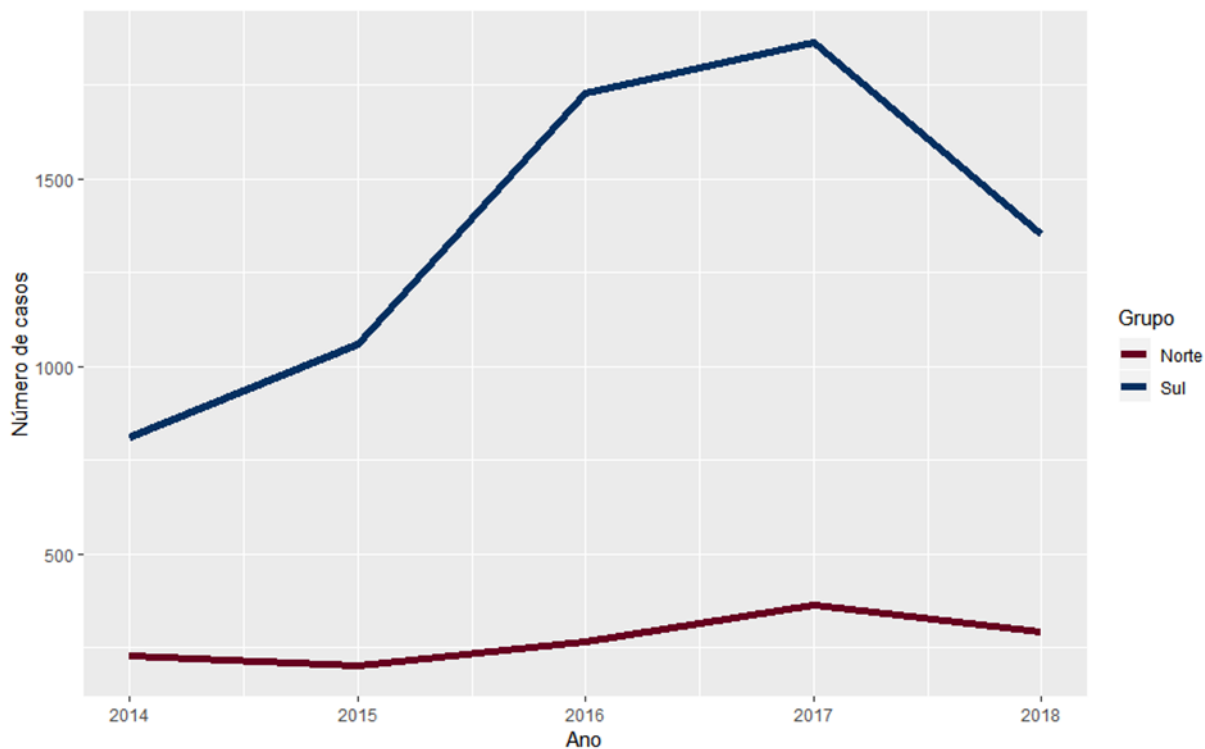


Figura 19- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e grupos Norte e Sul, 2014 a 2018.

Observando o número de casos de VSR em menores de cinco anos segundo UF de residência, destaca-se o Rio Grande do Sul (RS) que foi responsável por 23,4% do total de casos, contabilizando 1.914 registros em todo o período. Nessa UF, o ano de 2016 foi o que concentrou o maior número de casos, com 641, seguido do ano de 2017, com 457 registros. O Paraná (PR) foi a segunda UF da região Sul com maior número de registros no Brasil entre 2014 a 2018. Nessa UF o ano de maior destaque foi 2016, com 495 casos. Quanto aos menores números de casos, o Espírito Santo (ES) deteve apenas um caso, registrado em 2014, enquanto o Alagoas (AL) identificou dois casos, sendo um em 2015 e outro em 2016, Figura 20.

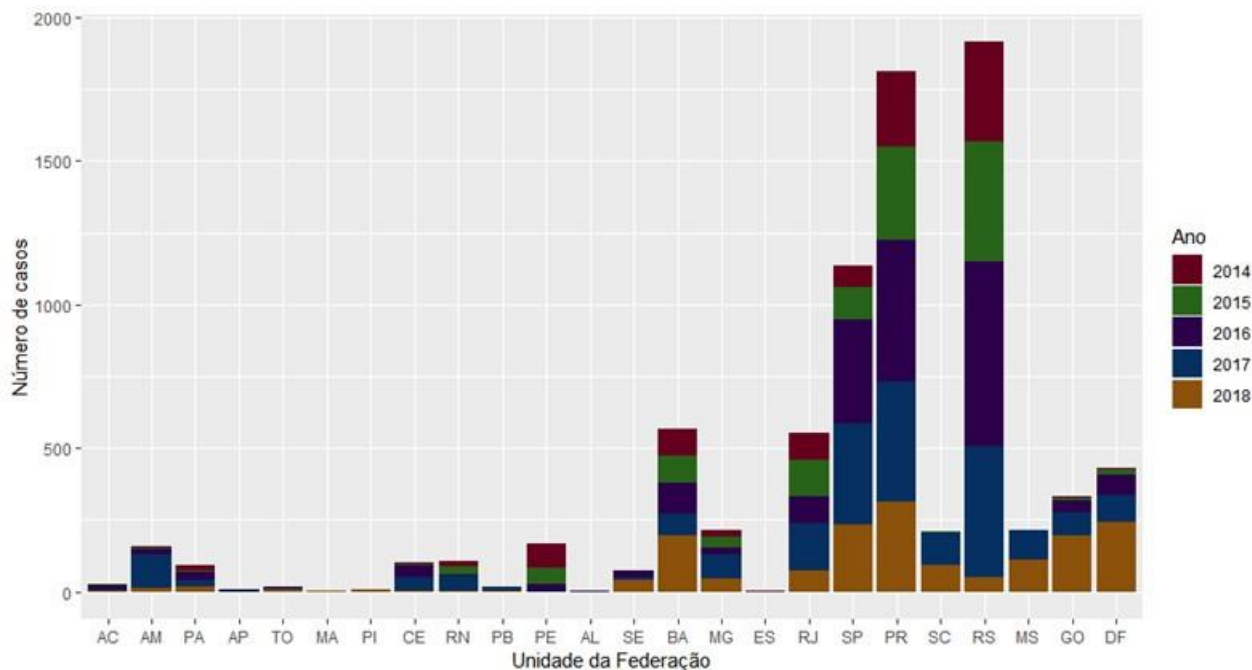


Figura 20- Distribuição dos casos de Vírus Sincicial Respiratório em menores de cinco anos segundo ano e Unidade da Federação, 2014 a 2018.

3.7 Sazonalidade e tendência

3.7.1 Para as internações hospitalares registradas no SIH/SUS

No período de 2000 a 2018 foram registrados no Sistema de Informações Hospitalares do SUS 6.420.200 internações por I&P e B&ODPOC em menores de cinco anos no Brasil. Dessas, 5.842.840 foram identificadas no grupo I&P e 577.360 no grupo B&ODPOC.

Ao analisar as séries históricas mensais dos dois grupos de doenças, e no total, a partir do modelo de Prais-Winsten, os grupos I&P e I&P+B&ODPOC apresentaram tendências decrescentes significantes, embora haja oscilações ao longo do tempo e um aumento no ano de 2018. O percentual de variação mensal (PVM) das internações ao longo da série para o grupo I&P foi de -0,42% (IC95%: -0,56 a -0,27), enquanto para I&P+B&ODPOC o decréscimo mensal foi de -0,39% (IC95%: -0,53 a -0,25). Já o B&ODPOC não mostrou tendência significativa ($p = 0,0602$), o PVM confirma a estacionariedade da série, -0,11% (IC95%: -0,24 a 0,00). Para os dois grupos de doenças, e para o total, o teste Kruskal-Wallis Rank Sum apresentou significância na série estudada, indicando a presença de sazonalidade, conforme apresentado na Figura 21 e na Tabela 4.

Todos os grupos de doença em todas as regiões brasileiras apresentaram sazonalidade ($p < 0,001$), com exceção do grupo B&ODPOC na região Sul ($p = 0,110$) que não apresentou variação sazonal no período estudado.

Deve-se levar em consideração que as escalas dos gráficos no Brasil e regiões brasileiras são diferentes, embora visualmente pareçam semelhantes, a sazonalidade é distinta nas diferentes localidades.

Para todas as figuras foram considerados: Data (dados): Logarítimo da série temporal das interações; Seasonal (sazonal): tendência sazonal decomposta do dado bruto; Trend (tendência): tendência ao longo do tempo decomposta do dado bruto; Remainder (sobra): parte remanescente que não pode ser explicada pela sazonalidade e nem pela tendência ao longo do tempo.

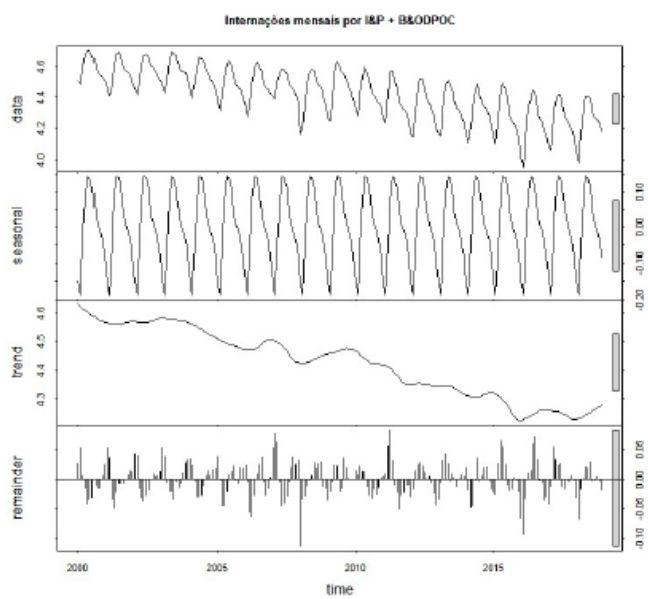
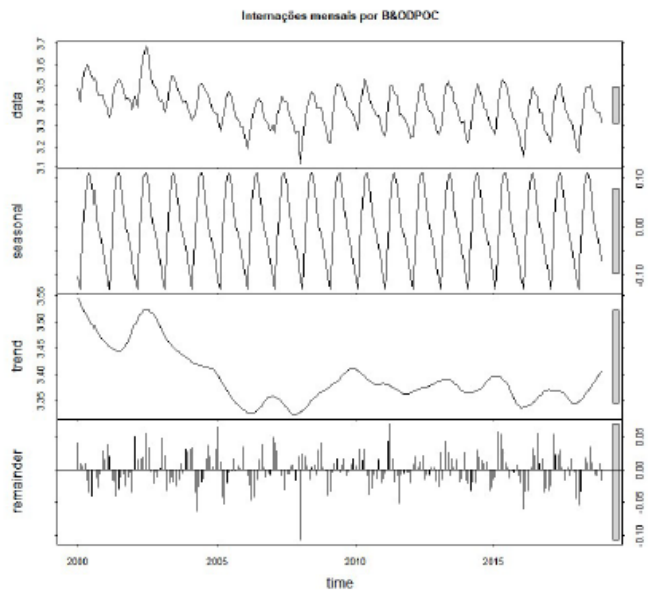
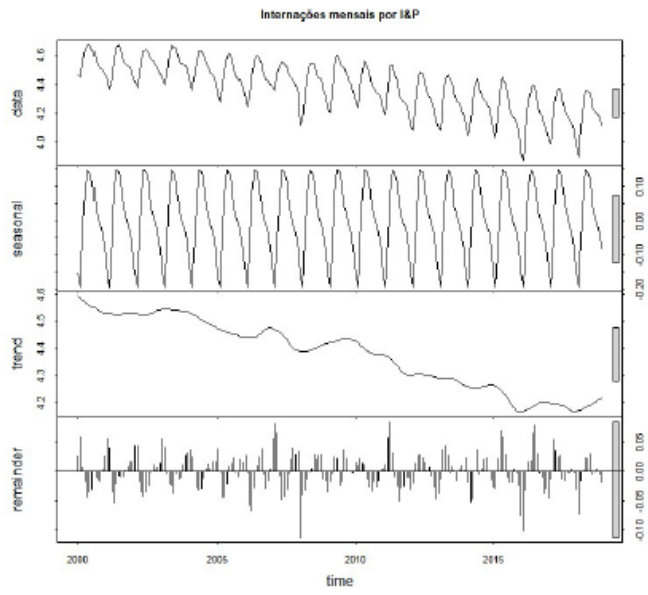


Figura 21- Tendência das internações mensais por I&P, por B&ODPOC e por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos no Brasil, 2000 a 2018.

Ao analisar os grupos de doenças segundo as regiões brasileiras observa-se no grupo I&P que todas as regiões apresentaram tendências significativas de queda, com aumento das internações no ano de 2018. O maior declínio nesse grupo foi identificado na região Nordeste do país (-0,51% por mês; IC95%: -0,63 a -0,58) e o menor declínio foi observado na região Norte (-0,21% por mês; IC95%: -0,37 a -0,05). Estes resultados podem ser observados na Figura 22 e na Tabela 4.

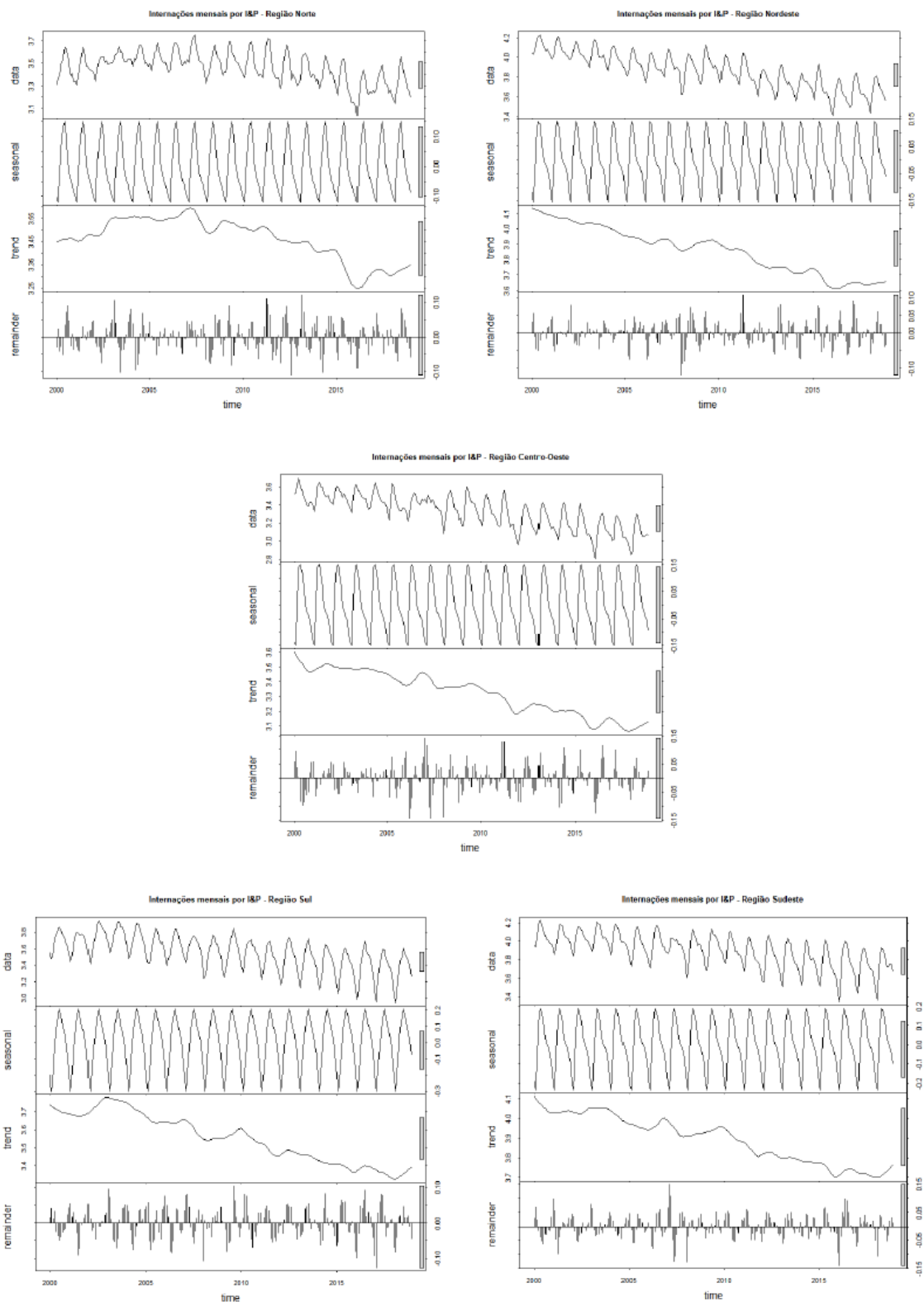


Figura 22- Internações mensais por I&P em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018.

Quanto ao grupo B&ODPOC, não foram identificadas tendências significativas em nenhuma região brasileira, indicando estacionariedade da série no período estudado, Figura 23, Tabela 4.

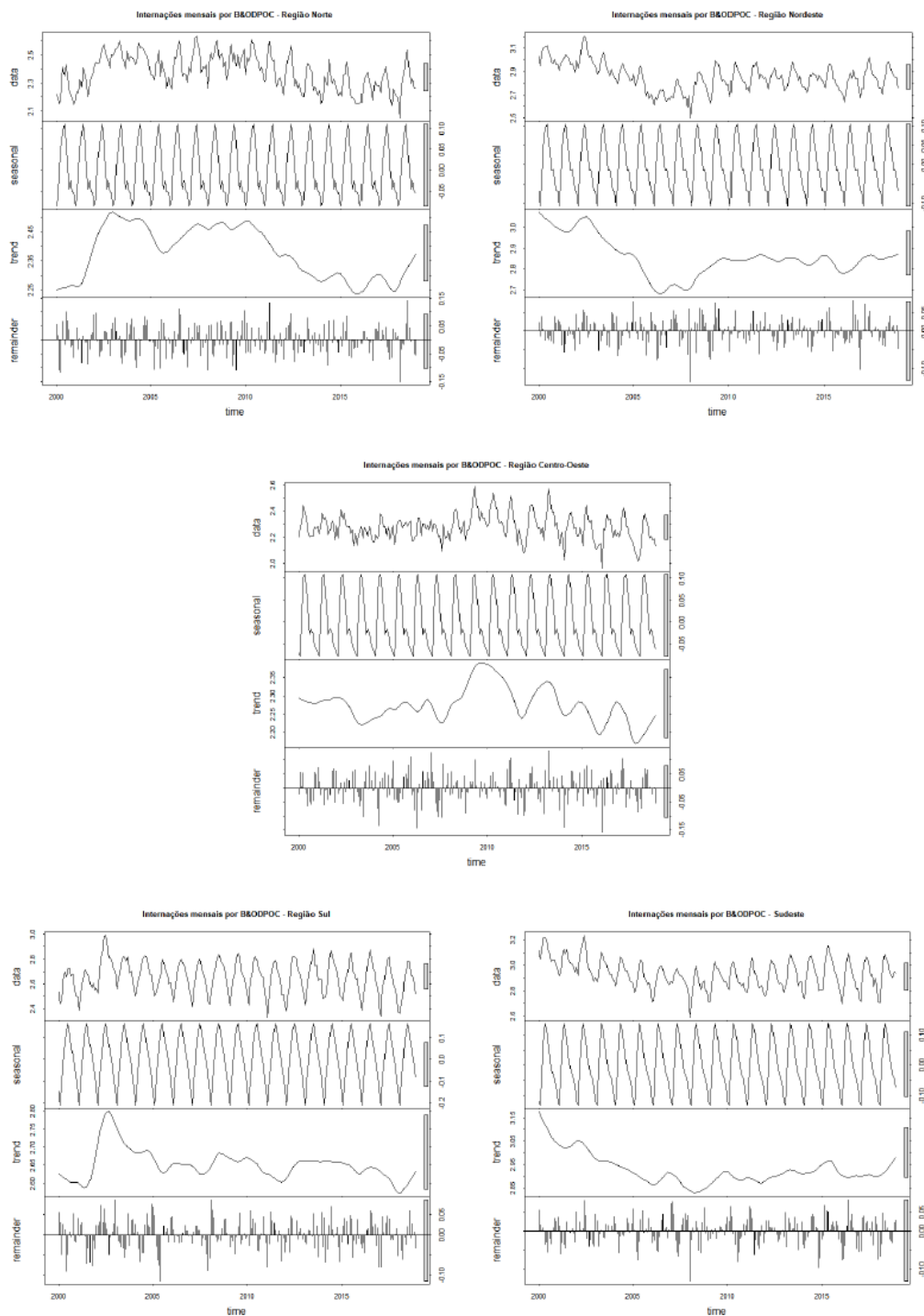


Figura 23- Interações mensais por B&ODPOC em menores de cinco anos , por Região, 2000 a 2018.

O total dos dois grupos, I&P+B&ODPOC, é influenciado pelo primeiro, apresentando tendências significantes de declínio, com oscilações na série e um aumento observado no último ano. A região Nordeste foi a que registrou maior redução ao longo da série (-0,47% por mês; IC95%: -0,59 a -0,35) e a região Norte com menor redução (-0,12% por mês; IC95%: -0,36 a -0,05), Figura 24, Tabela 4.

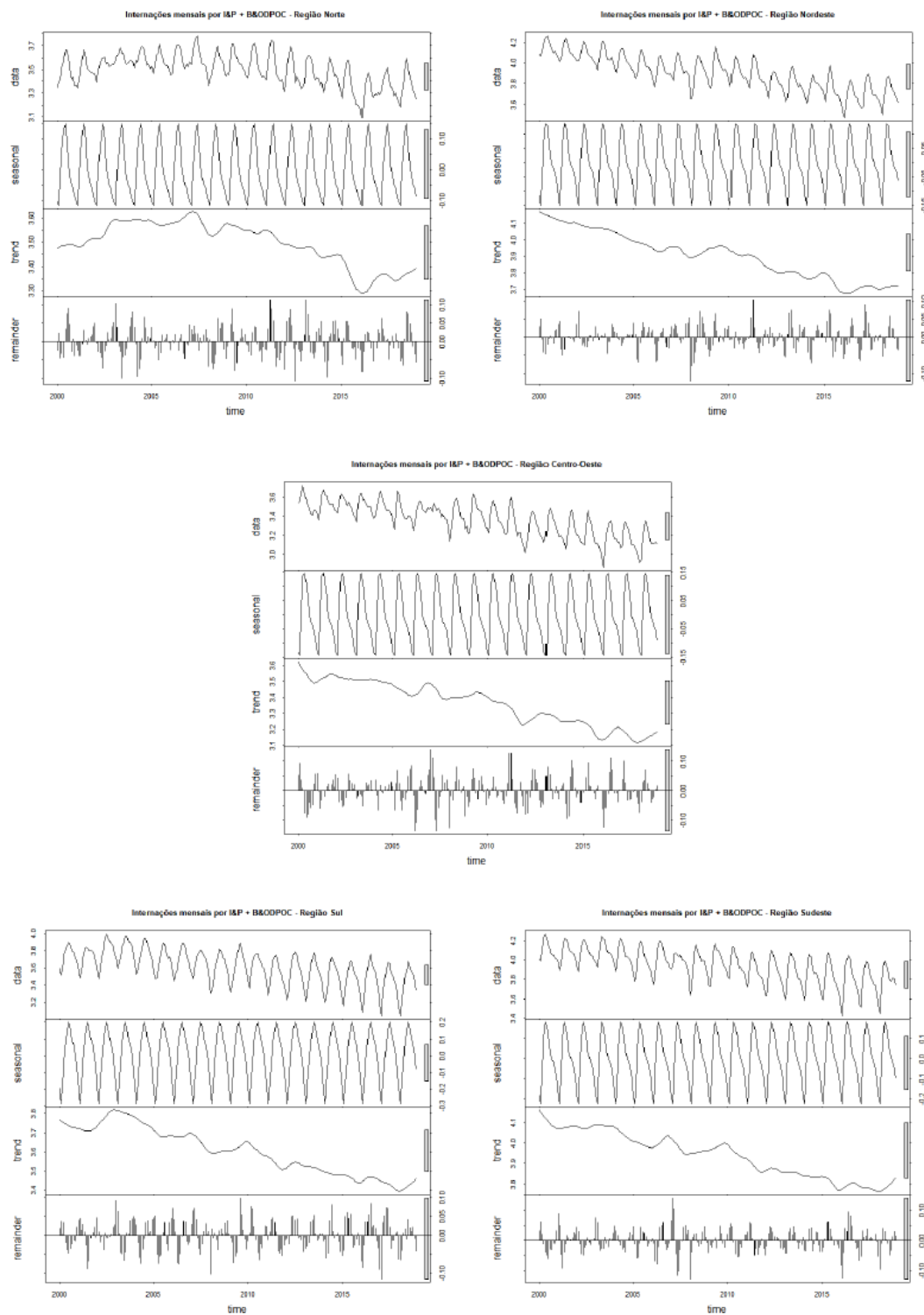


Figura 24- Internações mensais por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018.

Ao comparar os grupos Norte, composto pelas regiões Norte e Nordeste, e grupo Sul, que compreende as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul, os dois grupos de doenças, e o total apresentaram tendências significativas de queda, apesar das oscilações observadas no

número de internações ao longo do tempo. Chama atenção o crescente número em 2018. O grupo Norte obteve as maiores reduções nos três agrupamentos analisados, em comparação com o grupo Sul. Em todas as séries temporais de ambos os grupos de regiões foi observada sazonalidade ($p < 0,001$), Figura 25, Tabela 4.

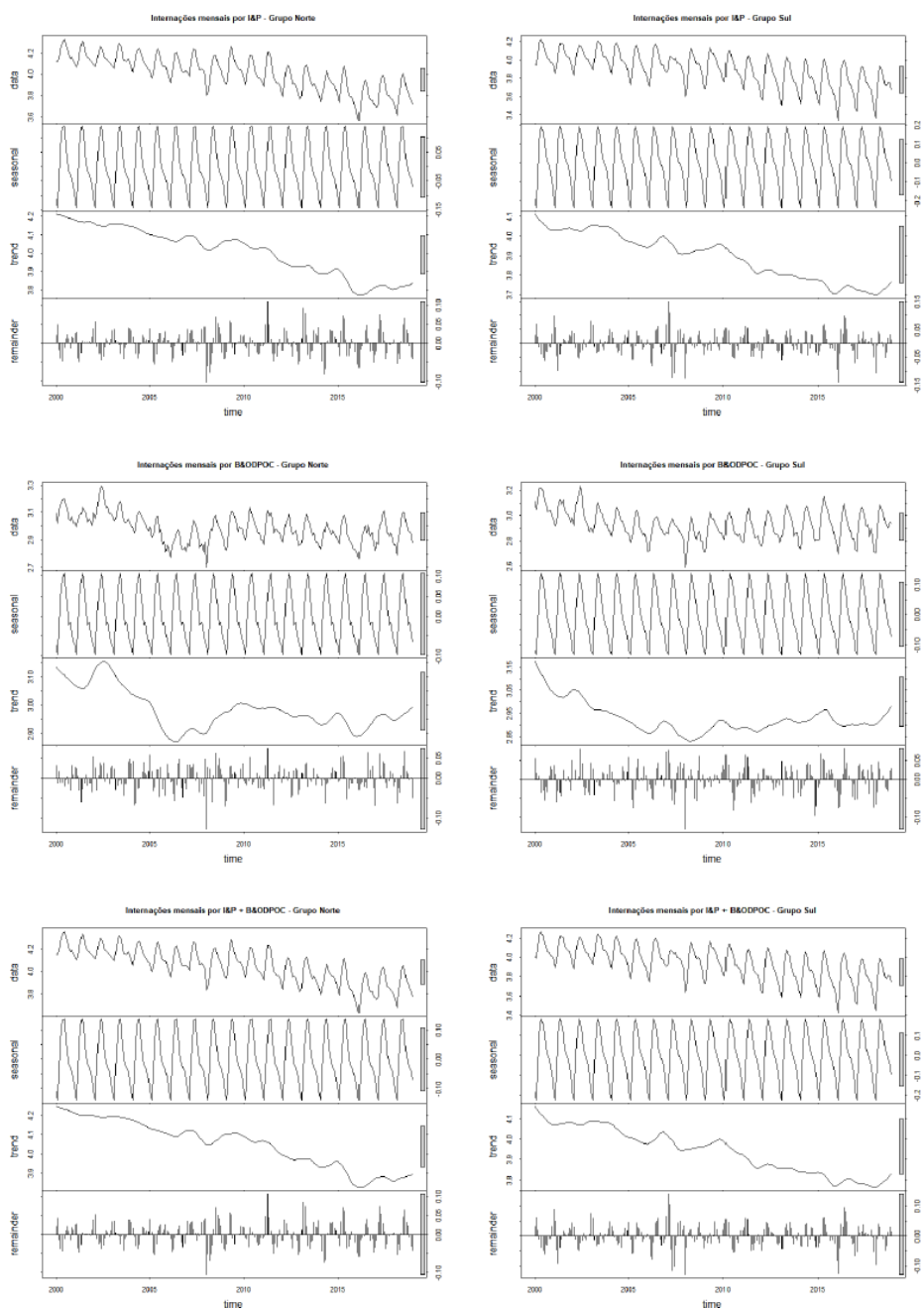


Figura 25- Internações mensais por I&P, por B&ODPOC e por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos por grupo Norte e Sul, 2000 a 2018.

Tabela 4- Tendência mensal, percentual de variação mensal (PVM) e sazonalidade das internações por I&P, B&ODPOC e I&P+B&ODPOC em menores de 5 anos no Brasil e Regiões no período de 2000 a 2018

| Grupo de doenças | I&P | | | B&ODPOC | | | I&P+ B&ODPOC | | |
|------------------|------------------------|---------------|--------------|------------------------|---------------|----------------|------------------------|---------------|--------------|
| | Tendência | Interpretação | Sazonalidade | Tendência | Interpretação | Sazonalidade | Tendência | Interpretação | Sazonalidade |
| | PVM% (IC95% min;max.) | | P-valor | PVM% (IC95% min;max.) | | P-valor | PVM% (IC95% min;max.) | | P-valor |
| Brasil | -0,42 (-0,56 a -0,27) | Redução | p<0,001 | -0,11 (-0,24 a 0,00) | Estacionária | p<0,001 | -0,39 (-0,53 a -0,25) | Redução | p<0,001 |
| Norte | - 0,21 (-0,37 a -0,05) | Redução | p<0,001 | - 0,12 (-0,26 a 0,01) | Estacionária | p<0,001 | - 0,12 (-0,36 a -0,05) | Redução | p<0,001 |
| Nordeste | - 0,51 (-0,63 a -0,58) | Redução | p<0,001 | - 0,16 (-0,33 a 0,01) | Estacionária | p<0,001 | - 0,47 (-0,59 a -0,35) | Redução | p<0,001 |
| Sudeste | - 0,38 (-0,55 a -0,22) | Redução | p<0,001 | - 0,11 (-0,26 a 0,02) | Estacionária | p<0,001 | - 0,35 (-0,51 a -0,20) | Redução | p<0,001 |
| Sul | - 0,42 (-0,64 a -0,19) | Redução | p<0,001 | - 0,04 (-0,20 a 0,12) | Estacionária | p=0,110 | - 0,38 (-0,59 a -0,16) | Redução | p<0,001 |
| Centro-Oeste | - 0,49 (-0,63 a -0,35) | Redução | p<0,001 | - 0,03 (-0,13 a 0,06) | Estacionária | p<0,001 | - 0,45 (-0,59 a -0,32) | Redução | p<0,001 |
| Grupo Norte | - 0,43 (-0,56 a -0,31) | Redução | p<0,001 | - 0,15 (-0,26 a -0,03) | Redução | p<0,001 | - 0,40 (-0,53 a -0,28) | Redução | p<0,001 |
| Grupo Sul | - 0,38 (-0,57 a -0,25) | Redução | p<0,001 | - 0,11 (-0,21 a -0,03) | Redução | p<0,001 | - 0,35 (-0,53 a -0,22) | Redução | p<0,001 |

3.7.2 Para os óbitos registrados no SIM

No período de 2000 a 2018 foram registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade 66.226 óbitos por I&P e B&ODPOC em menores de cinco anos no Brasil. Dessas, 48.803 foram identificadas no grupo I&P e 17.423 no grupo B&ODPOC.

A análise de séries temporais realizada para os dois grupos de doença, e para o total, (Tabela 5), evidenciou tendências de queda estatisticamente significativas no país no período estudado. O ano de 2018 destaca-se na série nos grupos analisados, com um acentuado aumento no número de óbitos. O maior PVM foi observado no grupo B&ODPOC, que apresentou uma redução de -0,61 (IC95%: -0,70 a -0,53). O grupo I&P foi o que teve a menor redução com PVM de -0,39% (IC95%: -0,52 a -0,27). Quanto à análise de sazonalidade, o teste Kruskal-Wallis Rank Sum mostrou-se significativo para todos os grupos, indicando que há variação sazonal ($p < 0,001$), Figura 26.

Deve-se levar em consideração que as escalas dos gráficos no Brasil e regiões brasileiras são diferentes, embora visualmente pareçam semelhantes, a sazonalidade é distinta nas diferentes localidades.

Para todas as figuras foram considerados: Data (dados): Logarítmo da série temporal dos óbitos; Seasonal (sazonal): tendência sazonal decomposta do dado bruto; Trend (tendência): tendência ao longo do tempo decomposta do dado bruto; Remainder (sobra): parte remanescente que não pode ser explicada pela sazonalidade e nem pela tendência ao longo do tempo.

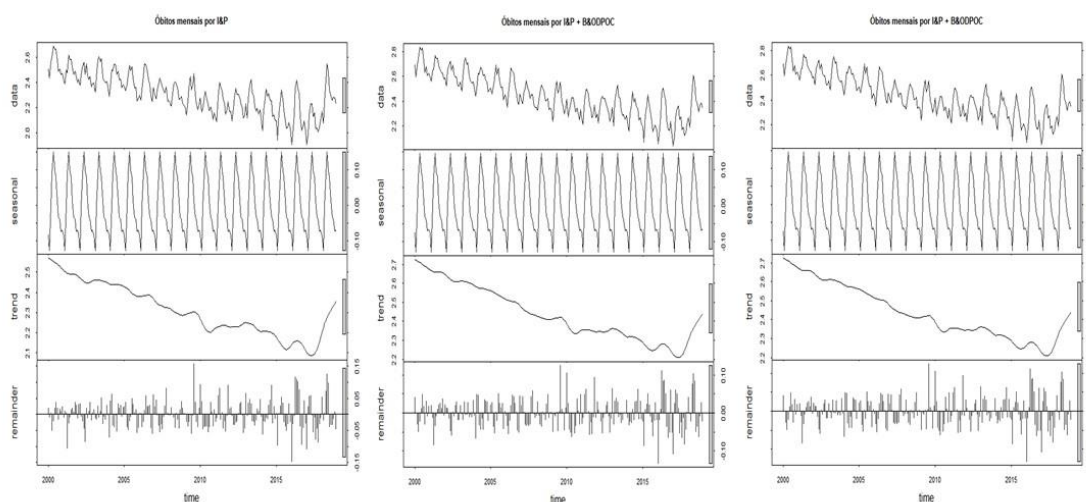


Figura 26- Tendência dos óbitos mensais por I&P, por B&ODPOC e por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos no Brasil, 2000 a 2018.

Na análise das séries temporais por região, para cada grupo, observou-se que todos apresentaram tendências significativas de redução. No grupo I&P, o maior PVM encontrado foi na região Sul (-0,56% por mês; IC95% -0,73 a -0,38) e o menor na região Norte (-0,17% por mês; -0,26 a -0,08). Nesse grupo, nota-se um aumento considerável dos óbitos em todas as regiões no ano de 2018. A região Sul também obteve as maiores reduções nos grupos B&ODPOC e I&P+ B&ODPOC (-0,75% por mês; -0,91 a -0,59 e -0,62 por mês e IC95%: -0,79 a -0,44, respectivamente). Para o segundo grupo, B&ODPOC, evidenciou-se um menor PVM na região Centro-Oeste (-0,49% por mês; IC95%: -0,61 a -0,06), nesse grupo, a região Norte apresenta ao final da série uma elevação no número de óbitos. Essa região deteve no I&P+ B&ODPOC a menor redução (-0,23% por mês; IC95% -0,31 a -0,15). Em todas as regiões evidenciou-se um aumento dos óbitos em 2018. Todas as regiões brasileiras apresentaram sazonalidade ($p < 0,001$), Figura 27, Figura 28 e Figura 29.

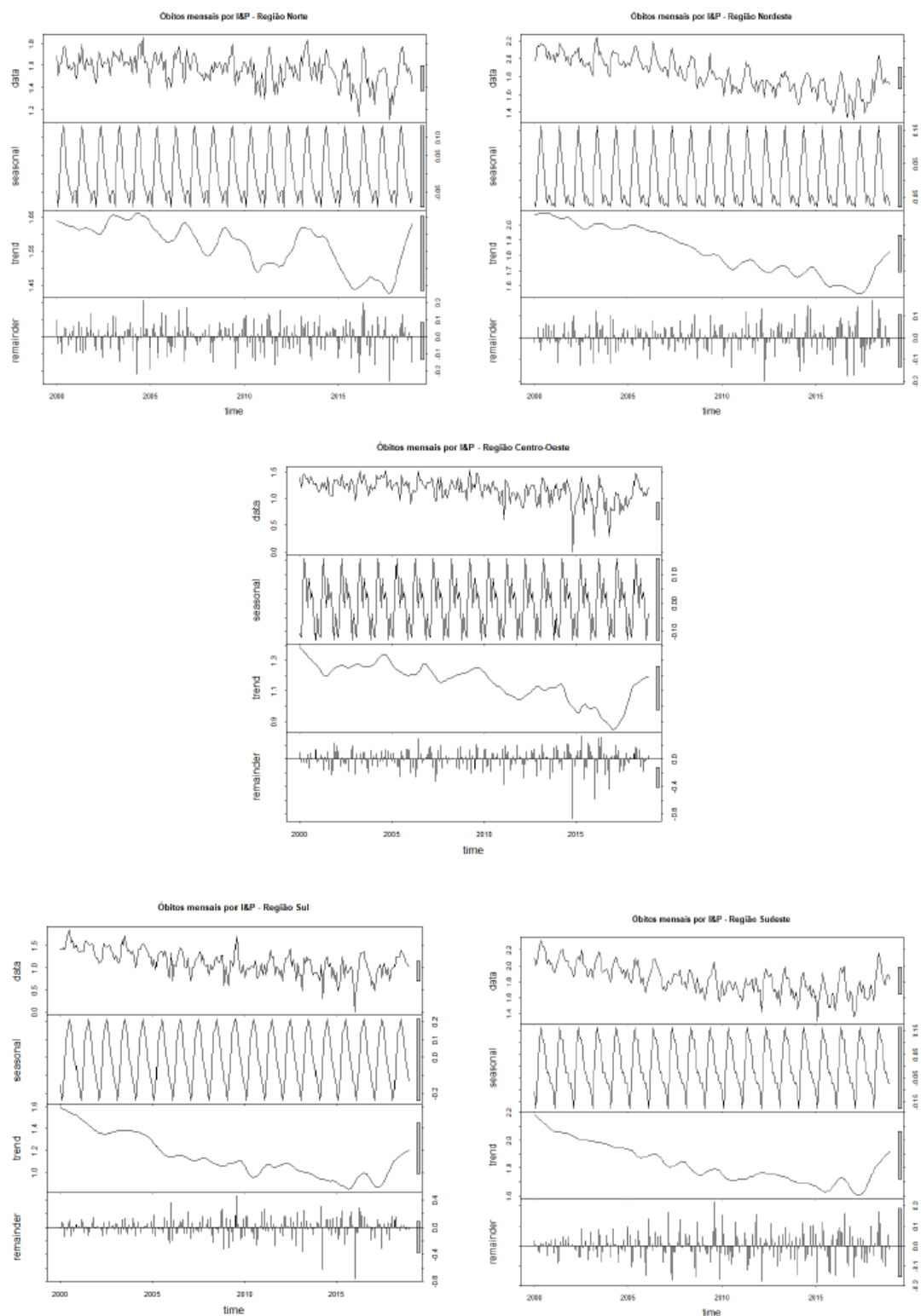


Figura 27- Óbitos mensais por I&P em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018.

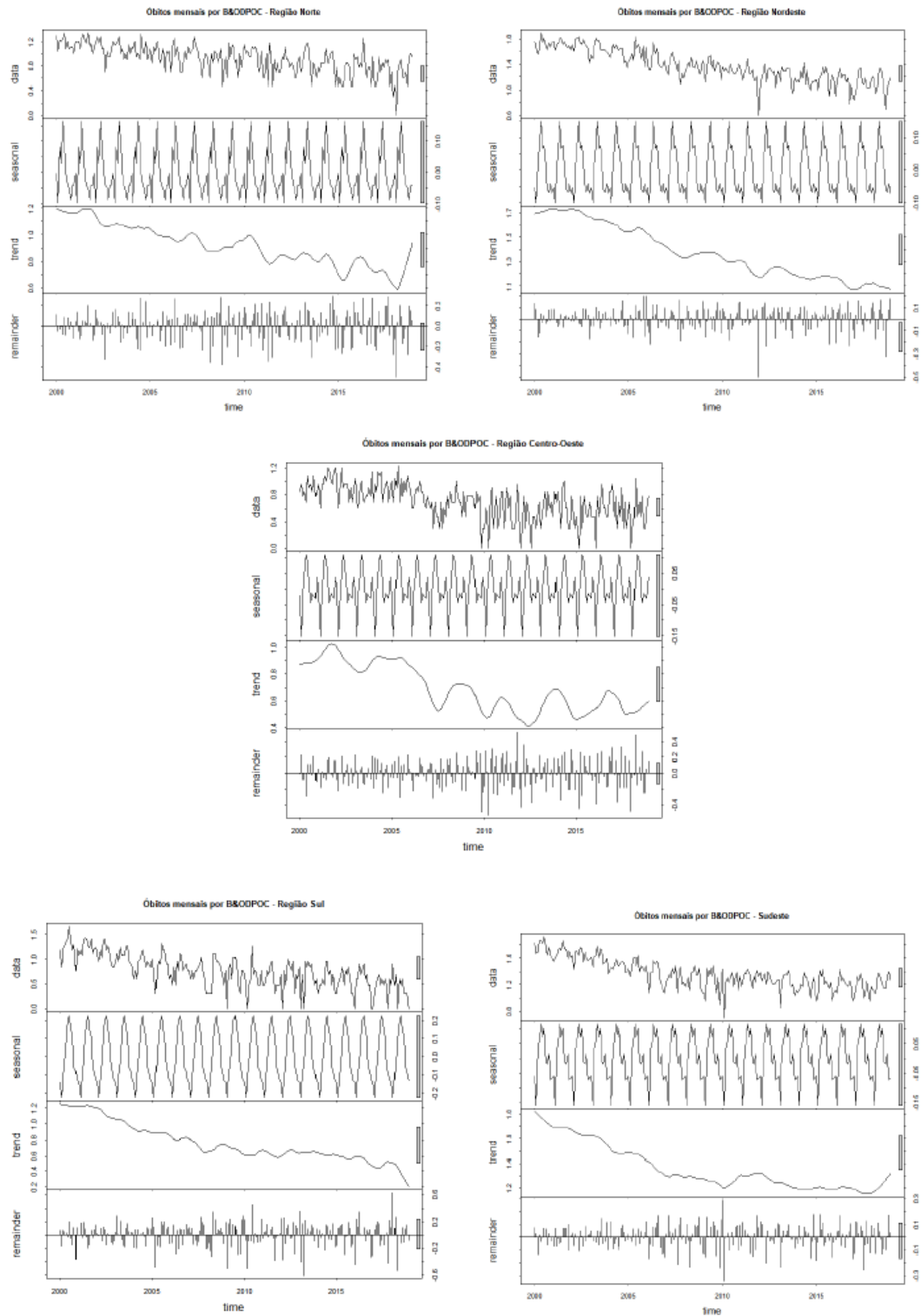


Figura 28- Óbitos mensais por B&ODPOC em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018.

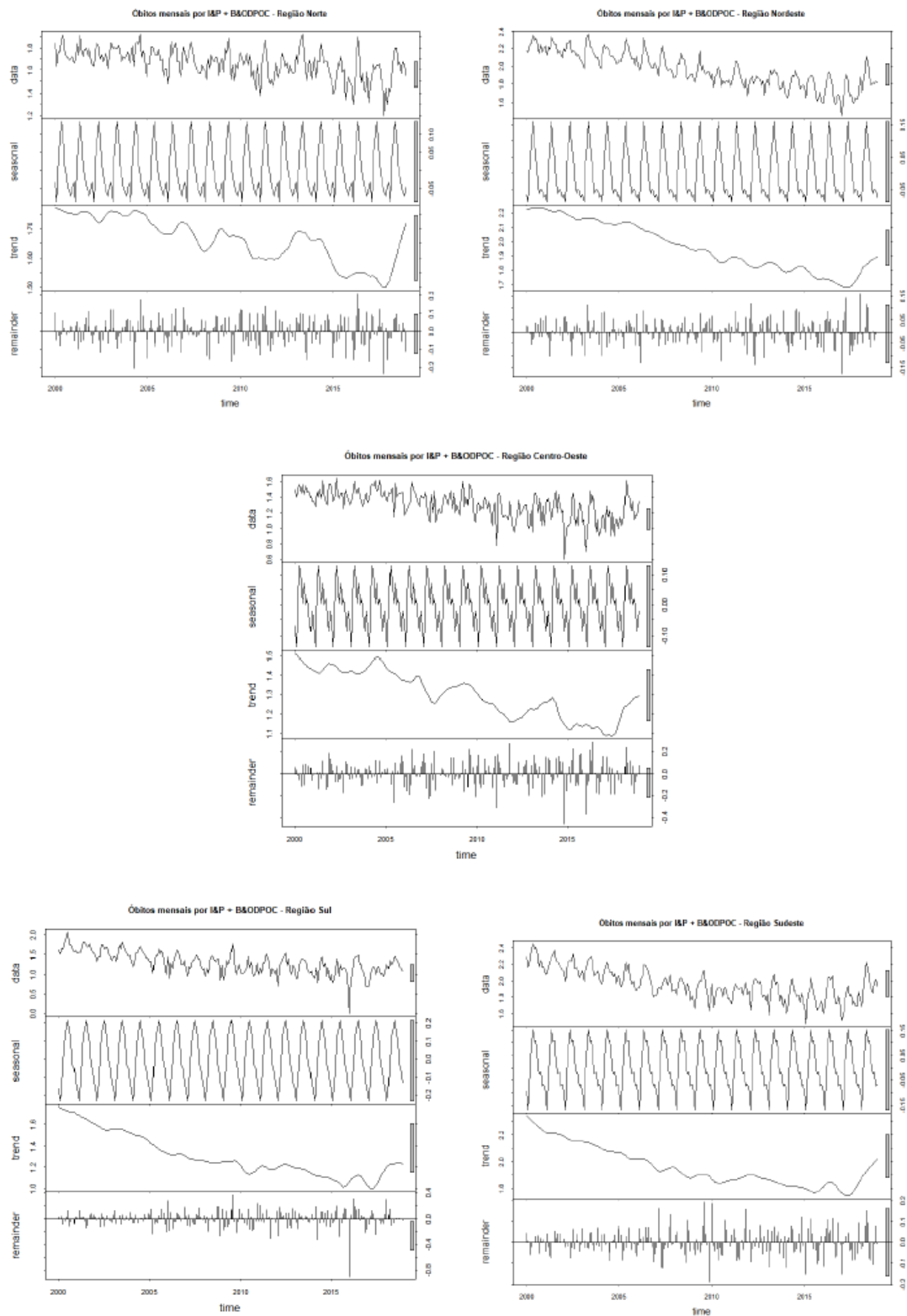


Figura 29- Óbitos mensais por I&P+ B&ODPOC em menores de cinco anos, por Região, 2000 a 2018

Na comparação entre os grupos Norte (regiões Norte e Nordeste) e Sul (regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul), nota-se também tendências significativas de redução. O grupo Sul apresentou maior declínio no grupo I&P (-0,41% por mês; IC95%: -0,56 a -0,27) e o grupo Norte deteve os maiores PVM nos desfechos B&ODPOC e I&P+ B&ODPOC (- 0,66% por mês; IC95%: -0,74 a -0,58 e - 0,45%; IC95%: -0,54 a -0,35), Figura 30. Tanto o grupo Norte quanto o Sul apresentaram sazonalidade ($p < 0,001$), conforme apresentado na Tabela 5.

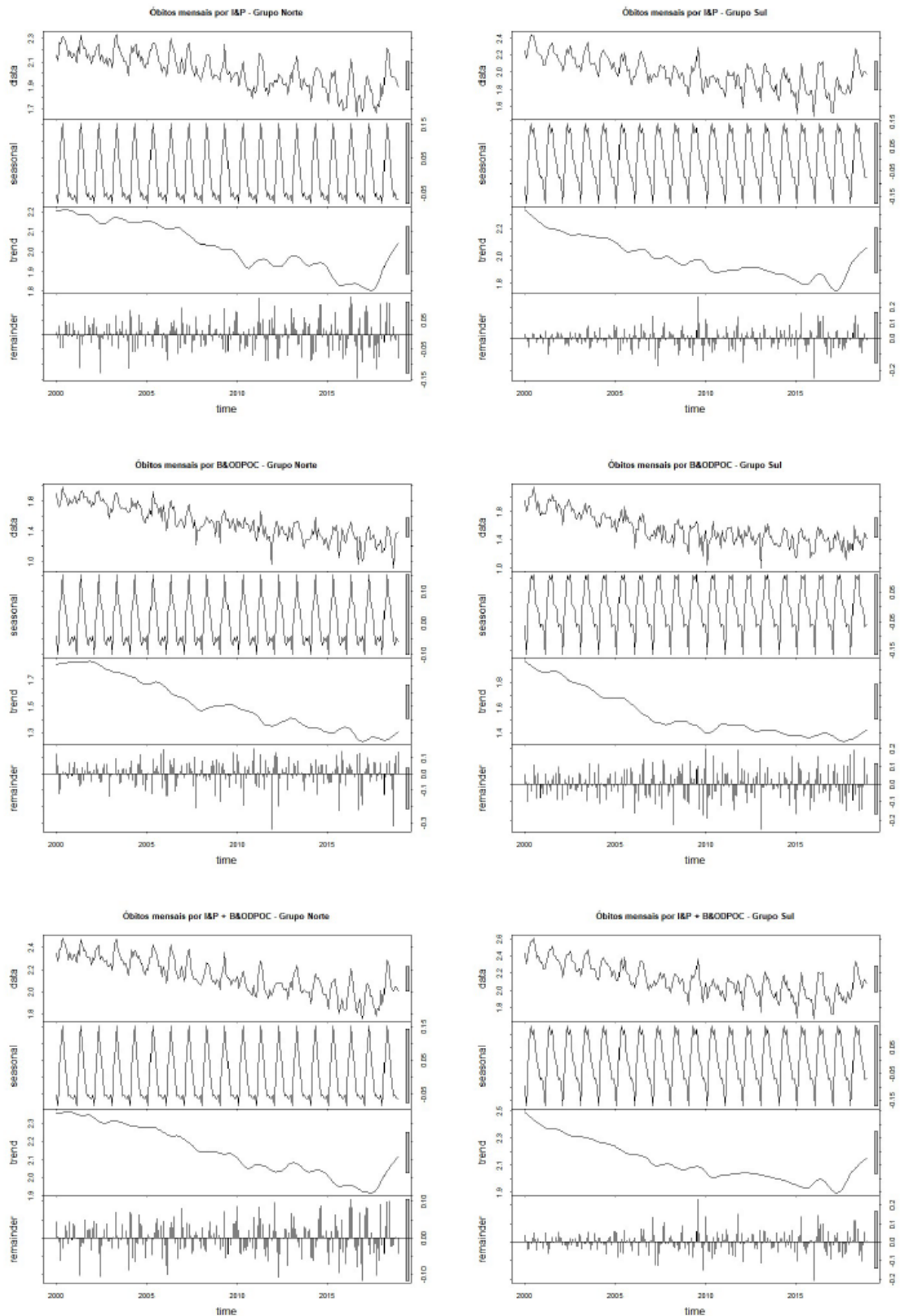


Figura 30- Órbitos mensais por I&P, por B&ODPOC e por I&P + B&ODPOC em menores de cinco anos, por grupo Norte e Sul, 2000 a 2018.

Tabela 5- Tendência mensal, percentual de variação mensal (PVM) e sazonalidade dos óbitos por I&P, B&ODPOC e I&P+ B&ODPOC em menores de 5 anos no Brasil e Regiões no período de 2000 a 2018.

| Grupo de doenças | I&P | | | B&ODPOC | | | I&P+ B&ODPOC | | |
|------------------|------------------------|---------------|--------------|------------------------|---------------|--------------|------------------------|---------------|--------------|
| | Tendência | Interpretação | Sazonalidade | Tendência | Interpretação | Sazonalidade | Tendência | Interpretação | Sazonalidade |
| Localidade | PVM% (IC95% min;max.) | | P-valor | PVM% (IC95% min;max.) | | P-valor | PVM% (IC95% min;max.) | | P-valor |
| Brasil | -0,39 (-0,52 a -0,27) | Redução | p<0,001 | -0,61 (-0,70 a -0,53) | Redução | p<0,001 | -0,45 (-0,56 a -0,34) | Redução | p<0,001 |
| Norte | - 0,17 (-0,26 a -0,08) | Redução | p<0,001 | - 0,50 (-0,60 a -0,40) | Redução | p<0,001 | - 0,23 (-0,31 a -0,15) | Redução | p<0,001 |
| Nordeste | - 0,50 (-0,62 a -0,39) | Redução | p<0,001 | - 0,56 (-0,64 a -0,81) | Redução | p<0,001 | - 0,56 (-0,66 a -0,45) | Redução | p<0,001 |
| Sudeste | - 0,41 (-0,55 a -0,27) | Redução | p<0,001 | - 0,57 (-0,67 a -0,46) | Redução | p<0,001 | - 0,45 (-0,58 a -0,31) | Redução | p<0,001 |
| Sul | - 0,56 (-0,73 a -0,38) | Redução | p<0,001 | - 0,75 (-0,91 a -0,59) | Redução | p<0,001 | - 0,62 (-0,79 a -0,44) | Redução | p<0,001 |
| Centro-Oeste | - 0,39 (-0,46 a -0,23) | Redução | p<0,001 | - 0,49 (-0,61 a -0,06) | Redução | p<0,001 | - 0,36 (-0,45 a -0,28) | Redução | p<0,001 |
| Grupo Norte | - 0,38 (-0,49 a -0,28) | Redução | p<0,001 | - 0,66 (-0,74 a -0,58) | Redução | p<0,001 | - 0,45 (-0,54 a -0,35) | Redução | p<0,001 |
| Grupo Sul | - 0,41 (-0,56 a -0,27) | Redução | p<0,001 | - 0,58 (-0,68 a -0,48) | Redução | p<0,001 | - 0,35 (-0,53 a -0,22) | Redução | p<0,001 |

3.8 Cobertura vacinal

3.8.1 Em idosos

A cobertura vacinal de influenza em idosos no Brasil e regiões no período de 2010 a 2018 pode ser observada na Figura 31. Ao longo da série histórica nota-se uma tendência de aumento em todas as regiões. As menores coberturas vacinais no ano de 2010 foram evidenciadas nas regiões Sudeste e Sul. As regiões Norte e Nordeste registraram as maiores coberturas nesse ano. O Centro-Oeste foi a região que obteve as maiores coberturas nos anos de 2015 e 2018, chegando a mais de 100%, enquanto no Norte do país destacou-se com elevadas coberturas nos três últimos anos da série. A região que obteve o maior incremento no período foi a Centro-Oeste, com 33,23%, enquanto o menor incremento foi registrado na Norte com 17,67%.

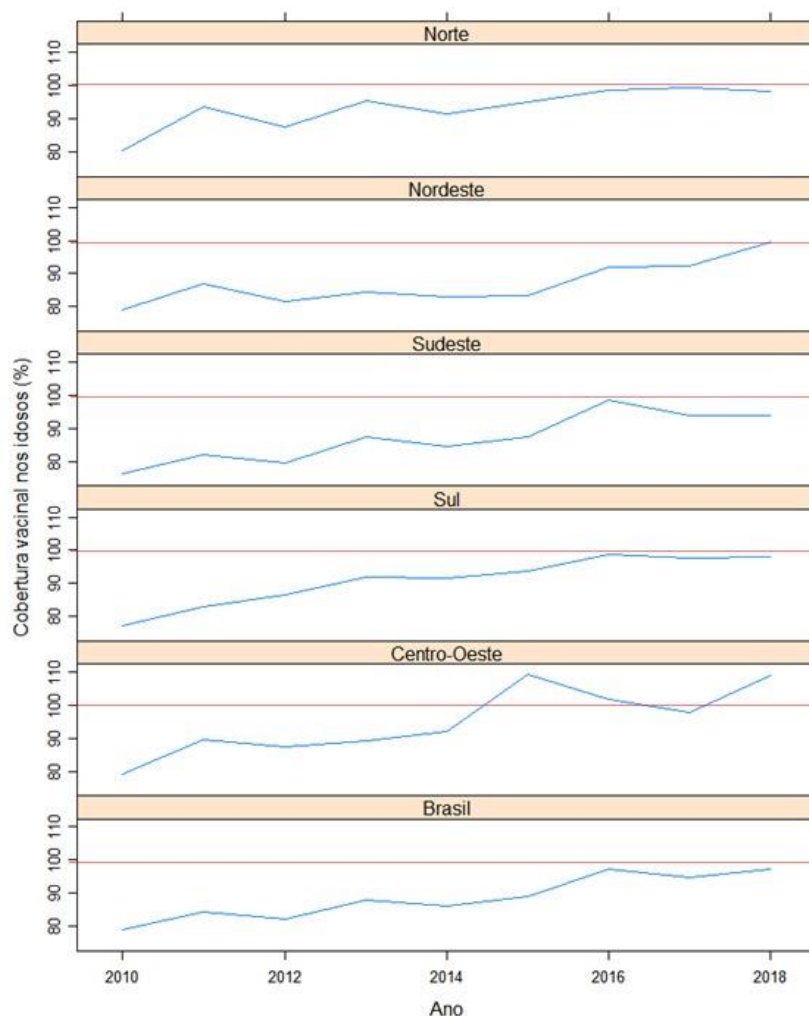


Figura 31- Cobertura vacinal de influenza em idosos. Brasil e regiões, 2010 a 2018.

Ao analisarmos os grupos Norte do país, formado pelas regiões Norte e Nordeste, e Sul, abrangendo as regiões Sudeste, Sul e Centro Oeste, nota-se assim como observado nas regiões, um aumento das coberturas vacinais em toda a série histórica. O grupo Norte iniciou e finalizou o período com as maiores coberturas. Verificou-se, contudo, que nos anos entre 2010 e 2018 o grupo Sul deteve as maiores coberturas. O grupo Norte apresentou um incremento de 20,77%, enquanto no grupo Sul o aumento foi de 23,81% na série, Figura 32.

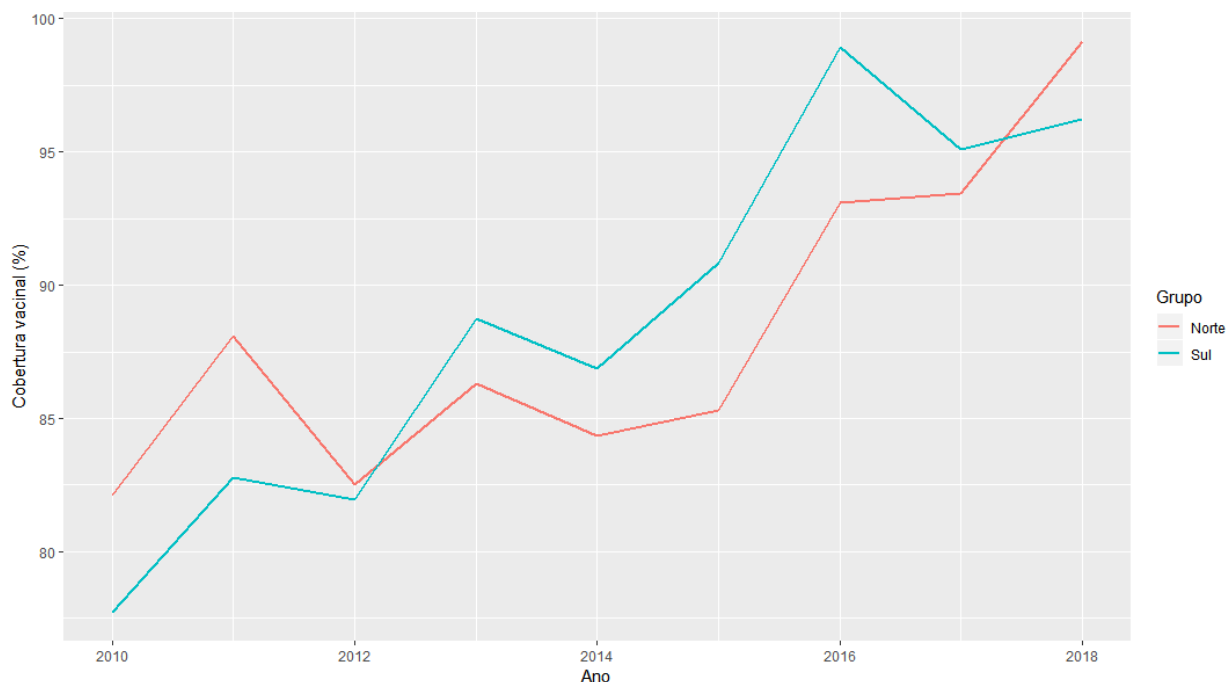


Figura 32- Cobertura vacinal de influenza em idosos. Grupos Norte e Sul, 2010 a 2018.

3.8.2 Em adultos prioritários

A cobertura vacinal dos adultos prioritários, no período de 2014 a 2018, pode ser observada na Figura 33. Nota-se que não há uma tendência clara na cobertura quando analisada a série histórica. A região Norte do país foi a que apresentou as menores variações ao longo do tempo, com coberturas entre 93 e quase 95%, enquanto na região Sudeste observou-se as maiores oscilações, em que se evidenciou as menores e maiores coberturas do país. 82,4 e 104,3%, respectivamente. As regiões Nordeste e Centro-Oeste apresentaram coberturas maiores que 100%. O ano de 2016 se destacou com as mais elevadas coberturas no Brasil e na maioria das regiões do país.

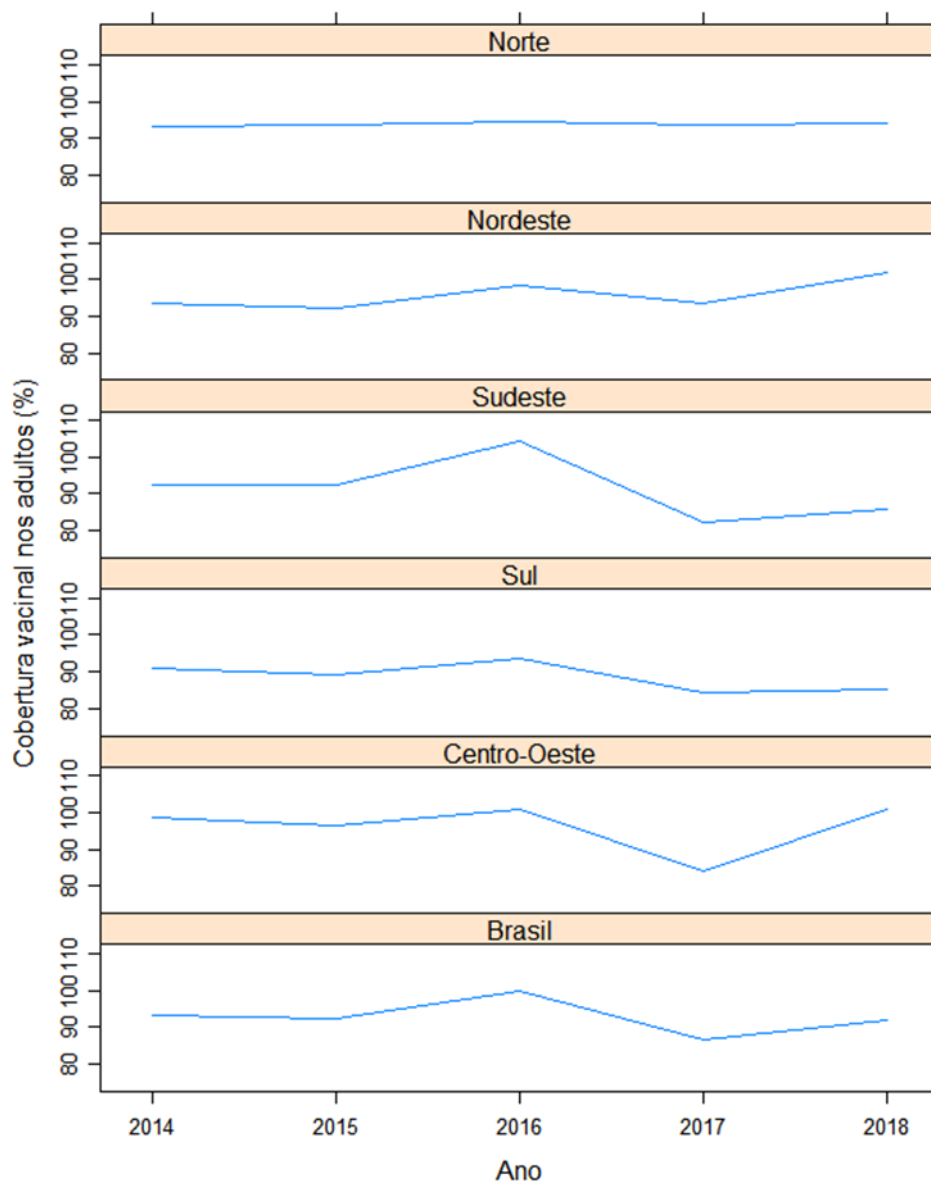


Figura 33- Cobertura vacinal de influenza em adultos prioritários. Brasil e regiões, 2014 a 2018.

Considerando os grupos Norte, formado pelas regiões Norte e Nordeste, e o Sul, abrangendo as regiões Sudeste, Sul e Centro Oeste, e Sul, evidencia-se variações na cobertura nos dois grupos, porém, nesse último grupo, essas oscilações são mais evidentes. Embora o grupo Norte apresente elevada cobertura no ano de 2016, a maior cobertura vacinal é identificada no último ano da série, com 99,4%, enquanto no grupo Sul, observa-se 87,9% de cobertura em 2018. Nesse grupo o maior valor ultrapassa 100%, com 101,4% em 2016, Figura 34.

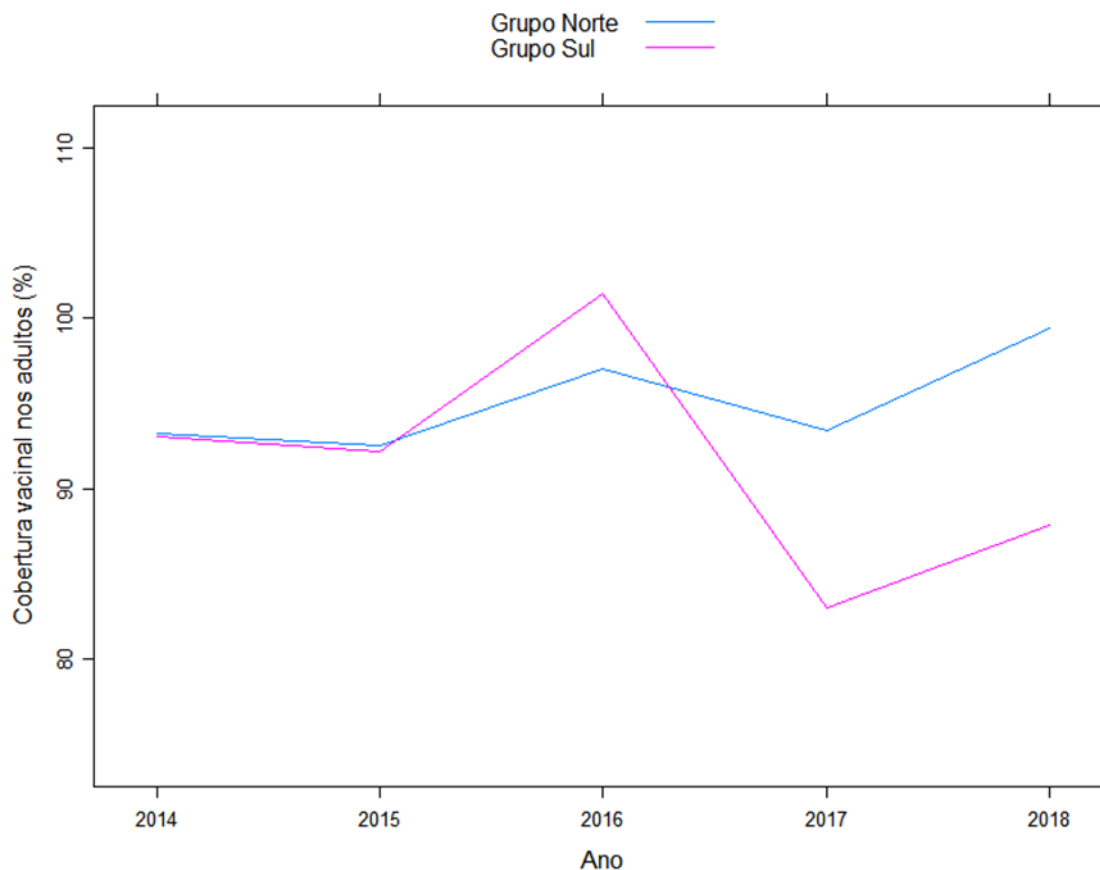


Figura 34- Cobertura vacinal de influenza em adultos prioritários. Grupos Norte e Sul, 2014 a 2018.

3.8.3 Em menores de cinco anos

A cobertura vacinal de influenza em crianças no Brasil e regiões no período de 2014 a 2018 pode ser observada na Figura 35. Ao longo da série histórica nota-se uma tendência de redução nas regiões Sudeste e Nordeste, embora o ano de 2016 tenha se apresentado com elevadas coberturas para todas as localidades. As menores coberturas vacinais no ano de 2014 foram evidenciadas nas regiões Sudeste e Nordeste. As regiões Sul e Norte registraram as maiores coberturas nesse ano. O Sudeste foi a região que obteve a maior cobertura em 2016 e as menores nos dois últimos anos da série, enquanto no Norte a série histórica aparece relativamente estável. A região que obteve o maior declínio no período foi a Sul, com 14,42%, considerando o primeiro e último ano da série.

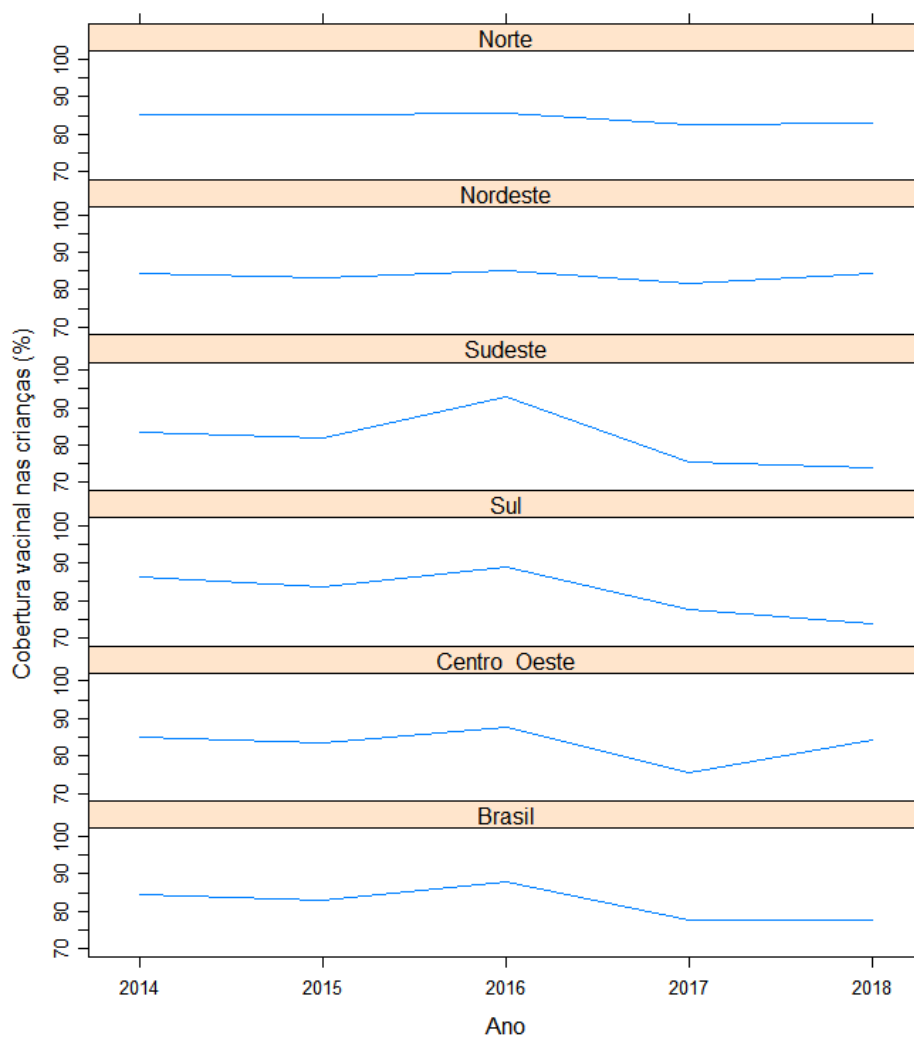


Figura 35- Cobertura vacinal de influenza em crianças. Brasil e regiões, 2014 a 2018.

Ao analisarmos os grupos Norte do país, formado pelas regiões Norte e Nordeste, e Sul, abrangendo as regiões Sudeste, Sul e Centro Oeste, nota-se oscilações em ambos os grupos da série. Como evidenciado nas regiões, o ano de 2016 se sobressaiu nos dois grupos, sendo o grupo Sul o que apresentou a maior cobertura. O grupo Norte manteve-se relativamente estável no período quando comparado com o Grupo Sul. O grupo Norte não apresentou queda considerável, 0,02%, enquanto o declínio no grupo Sul foi de 13,27% na série, considerando o primeiro e último ano, Figura 36.

A distribuição detalhada da cobertura vacinal contra influenza em menores de cinco anos, por UF entre 2014 e 2018 pode ser consultada no Apêndice 15.

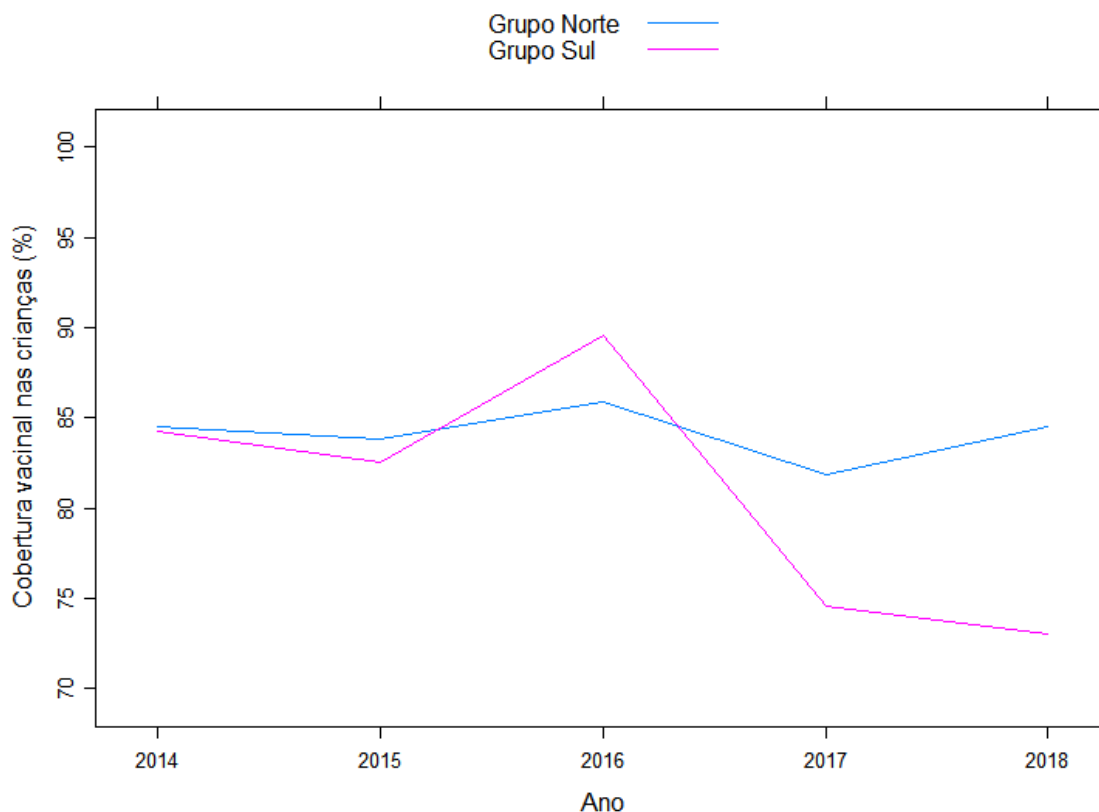


Figura 36- Cobertura vacinal de influenza em crianças. Grupos Norte e Sul, 2014 a 2018.

3.9 Circulação do vírus influenza

No período de 2010 a 2018, no Brasil, foram isoladas 23.753 cepas de influenza A e 6.187 cepas de influenza B, sendo subtipadas 99,17% das cepas de A e 10,9% das cepas de influenza B tiveram a linhagem determinada.

Entre as cepas de influenza A, foram identificados os subtipos A (H1N1)pdm09 e A (H3), não sendo identificado nenhum outro subtipo de A (H1) ou do A (H5). Embora os dados do Flunet não apresentem a identificação do componente da neuraminidase para todos os subtipos de influenza A, exceto para o vírus influenza A (H1N1)pdm09, observamos a seguinte distribuição nos anos estudados. Nos anos 2010, 2012, 2013, 2016 e 2018, foi o subtipo A (H1N1)pdm09 foi identificado com maior frequência; já o subtipo A (H3) foi mais frequente nos anos 2011, 2014, 2015 e 2017. No período do estudo, as vacinas contra influenza recomendadas para o hemisfério sul tiveram em sua composição sempre duas cepas de influenza A, sendo a (H1N1)pdm09 e a H3N2, sendo que em 2010 no Brasil apenas foram distribuídas vacinas monovalentes com o subtipo A (H1N1)pdm09. Na Tabela 6, adicionalmente à recomendação da composição vacinal, estão apresentados os

números absolutos de cada subtipo de Influenza A por ano, bem como as proporções anuais dos subtipos contidos na vacina tríplice contra influenza do hemisfério sul.

Tabela 6- Subtipos de Influenza A circulantes no Brasil e subtipos recomendados para a composição da vacina no hemisfério sul, 2010-2018.

| Ano | Subtipos de Influenza A n (%) | | | | Recomendação dos 2 subtipos A para a composição vacinal | |
|------|----------------------------------|--------------|----------------|--------------------|--|------|
| | A (H1N1)pdm09 | A (H3) | A subtipado | A não subtipado | | |
| 2010 | 641 (76,0) | 202 (24,0) | 843 | 82 | H1N1-like ¹ | H3N2 |
| 2011 | 253 (29,9) | 593 (70,1) | 846 | 3 | H1N1-like | H3N2 |
| 2012 | 722 (51,3) | 685 (48,7) | 1.407 | 44 | (H1N1)pdm09 | H3N2 |
| 2013 | 2.831 (84,2) | 533 (15,8) | 3364 | 6 | (H1N1)pdm09 | H3N2 |
| 2014 | 344 (25,7) | 993 (74,3) | 1.337 | 0 | (H1N1)pdm09 | H3N2 |
| 2015 | 91 (11,7) | 688 (88,3) | 779 | 0 | (H1N1)pdm09 | H3N2 |
| 2016 | 5.060 (99,1) | 45 (0,9) | 5.105 | 0 | (H1N1)pdm09 | H3N2 |
| 2017 | 59 (1,6) | 3.720 (98,4) | 3.779 | 61 | (H1N1)pdm09 | H3N2 |
| 2018 | 4.485 (73,4) | 1.612 (26,4) | 6.097 | 0 | (H1N1)pdm09 | H3N2 |

¹No Brasil apenas foram distribuídas vacinas monovalentes com o subtipo A (H1N1)pdm09

Em relação a atividade viral de influenza B, observa-se uma menor proporção de identificação da linhagem ao longo dos anos, sendo que nos anos de 2010, 2011, 2012 e 2014, nenhuma linhagem foi determinada; nos anos 2013, 2015 e 2016, juntos, apenas 41 cepas tiveram suas linhagens determinadas; já nos anos seguintes, observa-se um aumento do número de cepas com especificação da linhagem, tendo sido identificadas em 244 (11,3%) das cepas de influenza B, em 2017, e em 389 (43%), em 2018.

A OMS recomenda apenas uma das duas linhagens de influenza B existentes para a composição da vacina trivalente anual. A linhagem Victoria foi recomendada nos anos 2010, 2011, 2012, 2016 e 2017, e a Yamagata nos demais anos (2013, 2014, 2015 e 2018). De acordo com os dados de circulação viral e identificação da linhagem circulante em cada ano, observou-se “mismatch” de 91,4% e 82,8% nos anos de 2013 e 2017, respectivamente. Já em 2018, observa-se a co-circulação das duas linhagens de forma mais equilibrada, sendo que a linhagem Victoria, que não estava contida na vacina, correspondeu a 48,8% das linhagens determinadas circulantes naquele ano, Tabela 7.

Tabela 7- Comparação entre as linhagens de Influenza B circulantes na população e as que compuseram a vacina. Brasil, 2010-2018.

| Ano | Influenza B: Linhagem circulante – n (%) | | Influenza B – Linhagem vacinal | % mismatch |
|------|--|------------|--------------------------------|------------|
| | Victoria | Yamagata | | |
| 2010 | 0 | 0 | VIC | - |
| 2011 | 0 | 0 | VIC | - |
| 2012 | 0 | 0 | VIC | - |
| 2013 | 32 (91,4) | 3 (8,6) | YAM | 91,4 |
| 2014 | 0 | 0 | YAM | - |
| 2015 | 0 | 5 (100) | YAM | 0 |
| 2016 | 4 (100) | 0 | VIC | 0 |
| 2017 | 42 (17,2) | 202 (82,8) | VIC | 82,8 |
| 2018 | 190 (48,8) | 199 (51,2) | YAM | 48,8 |

Fonte: Fonte: Flunet/OMS. Dados consultados em 07/04/2020.

4 DISCUSSÃO

No relato do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), foi estimado que a vacinação contra influenza resultou em 79.000 (17%) menos hospitalizações durante a temporada de influenza de 2012–13 do que poderia ter ocorrido. No período de outubro de 2012 a maio de 2013, a vacinação contra influenza resultou em 79.260 menos hospitalizações (IC = 39.530-136.744). As hospitalizações evitadas entre crianças de 0-4 anos foram 10.216 (IC95% = 5.994-16.502). Registrou-se que menos da metade das pessoas com idade ≥ 6 meses foram vacinadas. Taxas mais altas de vacinação teriam resultado na prevenção de um número substancial de casos adicionais e hospitalizações. Não há informações do impacto da vacinação na redução da mortalidade por doenças respiratórias⁷⁶.

Ahout et al⁷⁷ relataram em seu estudo que a mortalidade geral por influenza é muito baixa e é a mais alta em crianças com menos de 6 meses de idade (0,9/100.000). A mortalidade por influenza em crianças é rara nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, (população de 313,7 milhões de habitantes), 166 crianças morreram entre 2004 e 2007 devido a infecção por influenza e apenas 6% deles foram totalmente vacinados. A coinfeção bacteriana foi confirmada em 34% desses casos. Não há dados disponíveis sobre o número necessário de crianças para serem vacinadas para evitar uma morte, devido às baixas taxas de mortalidade. As taxas de hospitalização para crianças menores de 5 anos são relatadas entre 4 a 100/10.000, dependendo da estação e as taxas de hospitalização por influenza tipo B são mais baixas. As taxas de hospitalização de crianças pequenas, principalmente abaixo dos 6 meses de idade, são as mais altas. As taxas de hospitalização de crianças entre 5 e 16 anos são relativamente baixas e entre 0,5 e 4/10.000. Para evitar uma hospitalização, entre 1.031-3.050 crianças entre 6 e 23 meses e 4.255-6.897 crianças com idade entre 24 e 59 meses precisam ser vacinadas. O estudo conclui que no geral, a vacinação pode levar a uma redução considerável da carga de doença. Contudo, a eficácia em lactentes jovens é baixa e não há vacina aprovada para este grupo etário.

No estudo de Reichert⁷⁸, o autor desenvolve uma revisão onde reforça as descobertas do sucesso oculto do programa de vacinação japonês. Além disso, as implicações da vacinação de crianças em idade escolar para controle da gripe são exploradas. Como resultado, os modelos sugeriram que não apenas a doença, mas também as hospitalizações

e a mortalidade pudessem ser reduzidas. O programa foi descontinuado; mas essa interrupção revelou que o excesso de mortalidade havia sido dramaticamente reduzido. A análise conjunta de mais de 30 estudos sugere que a eficácia da vacina na prevenção de mortes causadas por todas as causas é pelo menos tão grande e, em alguns casos, significativamente maior do que a eficácia na prevenção de hospitalizações ou doenças clinicamente registradas. De 2 estimativas diferentes do número de crianças vacinadas de maneira consistente, o número de mortes evitadas corresponde a (número necessário para tratar) 380 a 460 vacinas de crianças para evitar 1 morte, principalmente em idosos. Portanto, uma conclusão plausível é que um número muito grande de mortes pode ser evitado por programas de vacinação que envolvem crianças em idade escolar e que sejam suficientemente abrangentes para alcançar a imunidade do rebanho. Somente quando o programa de crianças em idade escolar foi voluntário e o uso da vacina caiu 50% em um único ano (1988), o excesso de mortalidade aumentou. Concluiu-se que o programa de vacinação de crianças em idade escolar japonesa reduziu a mortalidade em idosos. Sobre as hospitalizações, a faixa de eficácia da vacina citada para indivíduos norte-americanos para prevenção de hospitalização é de 12 a 52%, e é de 27% a 54% para prevenção de morte. A vacinação de crianças contra a gripe impede pelo menos a maioria das hospitalizações causadas pela gripe e é aproximadamente 50% eficaz na prevenção de infecções respiratórias suficientemente severas para que as atividades diárias sejam atenuadas é inquestionável. Estimou-se o número de hospitalizações excedentes atribuíveis à influenza em crianças em idade escolar em aproximadamente 3,6 por 10.000 crianças por ano.

Maltezoua e Drancourt^b ⁷⁹ citam em seu estudo que vacinação contra influenza em crianças reduz a mortalidade entre os membros da família, mas não a mortalidade infantil. O mesmo resultado é encontrado sobre o impacto da internação, que a vacinação em crianças diminui a incidência de diversas doenças, mas não da internação infantil. Embora a vacinação contra a gripe pareça ser efetiva em todas as idades em termos de prevenção de doenças, hospitalizações relacionadas, mortes, redução de custos com saúde e perda de produtividade, a cobertura vacinal entre os grupos-alvo é limitada. Nos Estados Unidos, a taxa média de hospitalizações relacionadas à influenza foi de 49 (faixa: 8-102)/100.000 pessoas por epidemia durante o período 1970-1995, com uma média de 20.000 mortes por ano. Nos últimos anos, quase todas as mortes relacionadas à influenza foram confinadas entre os pacientes idosos. A mortalidade em crianças sem doenças

subjacentes é extremamente rara. A imunização de crianças pequenas saudáveis resultou na redução de episódios de otite média aguda, dores de ouvido relatadas, visitas a médicos, prescrições de antibióticos, doenças respiratórias febris, absentismo escolar e mortes entre os membros da família. Embora a vacinação contra a gripe pareça ser efetiva em todas as idades em termos de prevenção de doenças, hospitalizações relacionadas, mortes, redução de custos com saúde e perda de produtividade, a cobertura vacinal entre os grupos-alvo é limitada. Entre crianças de até quatro anos de idade, as taxas de hospitalização são de aproximadamente 100/100.000 e 500/100.000 crianças sem e com condições de alto risco, respectivamente. Nessa faixa etária, os bebês de até 12 meses são responsáveis pela maioria das internações, com taxas de hospitalização semelhantes às encontradas em pacientes com mais de 65 anos. Taxas de hospitalização significativamente altas foram relatadas entre crianças nos sub-trópicos em comparação com aquelas relatadas em regiões temperadas. Os ensaios clínicos em crianças pequenas mostraram taxas de eficácia de 93% contra infecções por influenza A e B, e taxas reduzidas de otite média aguda, doenças febris e uso de antibióticos.

Uma revisão sistemática de 2003 compara o custo-efetividade entre vacinas e antivirais orais. As epidemias de influenza geralmente são acompanhadas por excesso de mortalidade (ou seja, a diferença entre o número observado de mortes e o número esperado na ausência de influenza). Quanto às taxas de mortalidade, as mortes por influenza foram raras em ensaios com inibidores da neuraminidase. A mortalidade cumulativa nos últimos anos interpandêmicos é muitas vezes maior do que as mortes associadas às duas pandemias mais recentes. O modelo de caso base inclui uma avaliação dos efeitos na saúde da pneumonia (e otite média no modelo infantil) com base nas taxas observadas nos ensaios. No entanto, não inclui o custo de hospitalizações ou os benefícios de saúde da redução da mortalidade. Apenas evidências limitadas estavam disponíveis para quaisquer efeitos dos antivirais nas hospitalizações. Quanto às taxas de mortalidade, as mortes por influenza foram raras em ensaios com inibidores da neuraminidase. A taxa geral de mortalidade entre crianças hospitalizadas com influenza comprovada nos relatos acima e nos descritos por Sugaya et al. foi de 3,8% (15 de 392). Evidências da literatura sugeriram que a vacinação conferia um benefício em termos de taxas de mortalidade reduzidas, mesmo que o indivíduo contraísse a influenza. Evidências dessa fonte foram usadas para estimar o efeito que a vacinação tem na redução da mortalidade nos locais de atendimento adulto, de alto risco e residencial. Nenhum efeito foi assumido no modelo

pediátrico ou na profilaxia antiviral. No entanto, a revisão sistemática não inclui o custo das hospitalizações, pois apenas dados muito limitados estavam disponíveis para os efeitos dos antivirais nas taxas de hospitalização. Não há evidências suficientes sobre a eficácia dos medicamentos antivirais na redução de hospitalizações e mortes. Devido à raridade desses eventos, é mais provável que essas informações sejam obtidas de estudos observacionais bem projetados. Nos Estados Unidos, as taxas sazonais médias de excesso de hospitalização por pneumonia e influenza durante 26 temporadas de influenza (1970–95) foram duas vezes mais altas durante as temporadas de influenza A (H3N2) do que nas temporadas A (H1N1)/B. Convulsões febris são especialmente proeminentes entre os casos hospitalizados em crianças com menos de 5 anos de idade, ocorrendo em mais de 20% das crianças com influenza em sete estudos. As estratégias antivirais foram dominadas pela vacinação, ou seja, eram mais caras e menos eficazes⁸⁰.

Glezen em seu estudo publicado em 2004 descreveu que não há evidências de que a estratégia atual de focar a cobertura vacinal em pacientes de alto risco tenha algum efeito na mortalidade por todas as causas. Como os custos de hospitalização evitados e a mortalidade evitada são potencialmente importantes, também foram realizadas análises de sensibilidade que envolveram extrapolar as reduções observadas nas pneumonias para hospitalizações e mortes. A apreciação da morbidade grave em crianças saudáveis aumentou com o reconhecimento de que bebês sem condição crônica subjacente têm taxas de hospitalização atribuíveis à influenza comparáveis às de idosos. Estudos na Califórnia e Tennessee confirmaram essas altas taxas de morbidade grave e com risco de vida. Estudos demonstraram que a vacina contra influenza reduz hospitalizações de crianças por asma⁸¹.

Para Munoz ⁸², embora que para as crianças saudáveis, a gripe geralmente seja uma doença autolimitada e não complicada, pode estar associada a morbimortalidade grave nesse grupo e em certos subgrupos de crianças e adultos com risco aumentado de doença grave ou complicada por influenza. O efeito protetor da vacina contra influenza é determinado em grande parte pela correspondência entre as cepas da vacina e os vírus que circulam durante a temporada de influenza, e a virulência dos vírus circulantes. Se a concordância entre o vírus da composição vacinal e o circulante na temporada estiver próxima, são esperadas taxas de proteção de 50 a 80% contra doenças semelhantes à influenza. Se essa concordância for ruim, a efetividade será reduzida, mas ainda evitaria uma carga substancial de morbidade e mortalidade por influenza. A infecção pelo vírus

influenza está associada ao aumento das taxas de hospitalização em crianças com fatores de risco para infecção grave ou complicada por influenza e em crianças saudáveis com menos de cinco anos, particularmente aquelas com menos de dois anos. Em um estudo de coorte retrospectivo, a administração da vacina contra influenza durante a hospitalização não foi associada ao aumento do risco de readmissão ou visitas ambulatoriais. A vacinação contra influenza é eficaz na prevenção de hospitalizações relacionadas à influenza. Em estudos observacionais multicêntricos, a eficácia geral da vacina completa contra influenza na prevenção de hospitalizações para internação confirmada em laboratório variou de 50 a 60% . Em outro estudo multicêntrico, a vacinação contra influenza também foi eficaz na prevenção da admissão associada a influenza em uma unidade de terapia intensiva pediátrica.

Em uma reunião de especialistas para discutir a expansão da vacinação universal contra influenza, observou-se a redução da mortalidade por influenza entre adultos devido a vacinação infantil pois a vacinação em crianças promove o potencial de imunidade do rebanho, diminuindo a morbimortalidade entre adultos. Discutiu-se a experiência de Ontário, Canadá, onde o “Universal Influenza Immunization Program” foi implementado em 2000, com a vacina gratuita contra gripe disponível para todas as pessoas a partir de 6 meses de idade. A análise preliminar das tendências da hospitalização associada a doenças respiratórias durante a temporada de influenza em Ontário e outras províncias canadenses sugere que houve reduções modestas nas hospitalizações associadas a influenza entre os grupos com maiores aumentos na cobertura da vacina. Os autores referem o benefício econômico por redução de custos com benefícios indiretos e não por redução da internação. As altas taxas de hospitalizações associadas à influenza em crianças menores de 2 anos levaram a uma recomendação para vacinação universal contra influenza em crianças de 6 a 23 meses pelo “Advisory Committee on Immunization Practices” em 2004 ⁸³.

Vega-Briceño ⁸⁴ em sua reflexão sobre a vacinação universal contra influenza para crianças de 6 a 24 meses de idade discute a necessidade de conduzir estudos para avaliar o real impacto da implantação que também ocorreu no Chile. A vacina contra influenza parece ser eficaz na prevenção de doenças semelhantes à influenza, bem como das infecções confirmadas em laboratório, hospitalizações e mortes, demonstrando custo-benefício. O número de mortes atribuídas a esse vírus varia consideravelmente de acordo com as diferentes regiões e estações geográficas. Segundo os “Centers for Disease

Control and Prevention” em Atlanta/Estados Unidos, estima-se que 50.000 pessoas morrem por esse vírus anualmente apenas naquele país. A taxa de mortalidade infantil por influenza (0,2-0,8/100.000) é significativamente menor do que a observada em adultos. Nos Estados Unidos, 143 crianças morreram naquele ano; 41% deles eram crianças menores de 2 anos e quase metade careciam de patologias crônicas básicas. As crianças saudáveis menores de 2 anos de idade apresentam alta taxa de internação (entre 190 e 400/100.000) e complicações respiratórias, excedendo até as taxas de hospitalização de adultos acima de 65 anos. A variação na gravidade que a infecção pode sofrer em diferentes estações do ano é mostrada na experiência do hemisfério norte durante a temporada 2003-2004, quando a epidemia foi caracterizada por um início precoce e uma maior taxa de hospitalização por complicações respiratórias do que nos anos anteriores. Parece haver concordância em que a vacinação anti-influenza deve ser recomendada para todas as crianças com condições crônicas subjacentes. Embora sua eficácia seja variável, os argumentos para incluir bebês saudáveis entre 6 e 24 meses sugerem seu uso rotineiro; especialmente considerando a boa tolerância e segurança observados em crianças pequenas. Vários estudos controlados demonstraram que a vacina contra influenza é capaz de evitar episódios graves, hospitalização e custos econômicos significativos, pelo menos naquelas estações em que a vacina se assemelha à cepa circulante.

Uma revisão conduzida por Iskander et al.⁸⁵ resumiu estudos recentes que abordam melhor a carga da gripe sob as perspectivas clínica e socioeconômica. Em contraste com os idosos, a taxa de mortalidade relacionada à influenza em crianças é aproximadamente um décimo da população acima de 60 anos (0,1 em comparação a 1,1/100.000). No entanto, na temporada de influenza de 2003-2004, uma pesquisa nacional de mortes associadas à influenza nos Estados Unidos mostrou que a taxa de mortalidade confirmada por laboratório em crianças menores de 6 meses era muito maior, 0,88/100.000. O papel das crianças na transmissão da influenza para seus contatos idosos foi demonstrado pelo estudo de Ghendon et al. (2006) quando a taxa de doença semelhante à influenza foi 3,4 vezes menor nos contatos idosos de crianças imunizadas do que nos contatos do grupo controle (0,07 em comparação com 0,24%; $p < 0,01$). A morbidade da influenza em crianças é claramente demonstrada por dados de hospitalização que mostram que as taxas de internação em crianças menores de 5 anos são equivalentes às de pessoas com mais de 65 anos. Dados australianos revelam que crianças com menos de 5 anos têm taxas de

hospitalização perdendo apenas para aquelas com mais de 85 anos. Além disso, essas taxas estão inversamente relacionadas à idade da criança, com crianças menores de 6 meses em risco máximo. Um estudo multicêntrico de Poeling et al. (2006) mostrou que uma média de 0,9/1.000 crianças de 0 a 59 meses de idade foi hospitalizada com influenza confirmada em laboratório [IC95% 0,8-1,1/1.000]. A taxa média anual foi mais alta em crianças de 0 a 5 meses (4,5/1.000 crianças) e diminuiu com as faixas etárias mais velhas. Uma distribuição etária semelhante foi demonstrada por Moore e colegas (2006), onde quase 50% das crianças internadas no hospital com gripe confirmada em laboratório tinham menos de 6 meses de idade e 80% tinham menos de 2 anos de idade. Embora os dados de hospitalização sejam impressionantes, apenas cerca de 5% das crianças que procuram atendimento médico com influenza foram hospitalizadas.

Em uma publicação de 2008, a “American Academy of Pediatrics”⁸⁶ reafirma que embora as mortes relacionadas à influenza não sejam comuns, considera-se que muitas delas são potencialmente evitáveis por imunização. O mesmo documento cita vários motivos para internação de crianças por influenza e suas complicações, porém não relaciona a vacina como fator de redução da hospitalização. As taxas de infecção por influenza são mais altas entre as crianças, mas as taxas de doenças graves e morte são mais altas entre as pessoas com 65 anos ou mais, crianças com menos de 2 anos e pessoas de qualquer idade que tenham condições médicas que as colocam em risco aumentado de ter complicações da influenza. As mortes atribuíveis à influenza são muito menos comuns em crianças do que em idosos. Um estudo que modelou as mortes relacionadas à influenza estimou que, a cada ano, durante os anos 90, ocorreu uma média de 92 mortes (0,4 óbitos/100.000) entre crianças menores de 5 anos, em comparação com 32.651 óbitos (98,3/100.000) entre adultos de 65 anos ou mais. Das 153 mortes pediátricas relacionadas à influenza, confirmadas em laboratório, relatadas em 40 estados durante a temporada de influenza de 2003-2004, 96 (63%) eram crianças com menos de 5 anos e 61 (40%) eram menores de 2 anos. Considera-se que as mortes relacionadas à influenza não sejam comuns e que muitas delas são potencialmente evitáveis por imunização. O risco de hospitalização associada à influenza em crianças saudáveis com menos de 24 meses mostrou ser igual ou superior ao risco em grupos de alto risco previamente reconhecidos. As crianças pequenas correm maior risco de hospitalização por infecção por influenza do que os adultos saudáveis de 50 a 64 anos. De 1979 a 2001, a taxa estimada de hospitalizações associadas à influenza nos Estados Unidos entre crianças menores de 5

anos foi de aproximadamente 108/100.000 pessoas-ano. As taxas anuais de hospitalização por influenza confirmada em laboratório nesses estudos diminuíram com a idade, variando de 240 a 720 por 100.000 crianças saudáveis com menos de 6 meses a 17 a 45 por 100.000 para crianças de 2 a 5 anos de idade. Estudos de base populacional entre crianças hospitalizadas com gripe confirmada em laboratório demonstraram que, embora a maioria das hospitalizações seja breve (2 dias), 4% a 15% das crianças hospitalizadas com gripe confirmada em laboratório necessitaram de tratamento na UTI e 3% exigiram ventilação mecânica. Entre 1308 crianças hospitalizadas em um estudo, 80% tinham menos de 5 anos e 27% tinham menos de 6 meses.

Um estudo publicado em 2011 avaliou o custo-efetividade da vacinação universal contra a gripe em comparação com um programa direcionado à grupo alvo por idade e risco foi desenvolvido nos Estados Unidos. Analisando a experiência de Ontário, Canadá, onde a vacinação universal para todas as idades foi implementada em 2000, observou-se menor mortalidade relacionada à influenza e uso de serviços de saúde em comparação com outras províncias nas quais a vacinação universal não foi implementada. O risco de mortalidade após hospitalização foi derivado de estimativas publicadas. A cobertura vacinal, as probabilidades de receber tratamento com doença semelhante à influenza, o desenvolvimento de complicações e mortalidade e o custo do tratamento e complicações foram avaliados na análise de sensibilidade. As análises de desfecho comparando a vacinação universal em massa e o programa de vacina direcionado por idade mostrou diminuição da hospitalização entre menores de 5 anos e não mostrou diferença na mortalidade neste mesmo grupo etário. O estudo conclui que o resultado mais provável é de uma recomendação de vacinação universal que favorecerá melhora dos resultados de saúde e custos gerais mais baixos⁸⁷.

Prosser et al⁸⁸ avaliaram os eventos adversos associados com vacina viva atenuada contra influenza (LAIV) em crianças menores de 5 anos sobre a relação custo-benefício da vacinação contra influenza. As relações custo-efetividade para vacinação de crianças saudáveis menores de 5 anos são favoráveis em comparação com outras intervenções pediátricas bem aceitas. As taxas de custo-efetividade foram comparáveis para LAIV e vacina inativa para crianças de baixo risco com idade entre 6 meses e 4 anos.

Zambon⁸⁹ descreve que as fontes de dados são ruins e que para associar a hospitalização à gripe precisa-se de modelos estatísticos muito elaborados. Os países de baixa à média renda, têm uma quantidade desproporcional da carga global de doenças transmissíveis,

principalmente por patógenos respiratórios em jovens. Um lembrete salutar da pandemia de 2009 foi o efeito e a gravidade na faixa etária mais jovem (crianças menores de 5 anos). Moxon et al (2011) sugeriram que as doenças imunopreveníveis como contribuintes para a mortalidade em crianças menores de 5 anos são certamente um grave ônus para a saúde pública. Nair et al (2011) estimam que houve 90 milhões de novos casos (49-162 milhões) de influenza em crianças menores de 5 anos em 2008 e 20 milhões de casos (13-32 milhões) de insuficiência respiratória aguda associada a influenza.

Maltezou et al. (2013) verificaram em seu estudo o impacto da vacinação pós-parto em mães e seus contactantes. O estudo partiu da premissa que a infecção por influenza gera risco aumentado para doenças graves, hospitalização em crianças, e de que aumenta o risco de mortalidade para crianças menores de 6 meses e avaliou o impacto da vacinação pós-parto contra a gripe de mães e contatos domésticos. O grupo de estudo foi composto por 553 mães e 573 recém-nascidos. A vacina contra influenza foi administrada a 841 de 1844 (45,6%) contatos domésticos. As taxas de cobertura vacinal variaram entre 41,9% para irmãos neonatos e 49% para mães. Quinhentos e trinta bebês foram analisados quanto à eficácia da vacina. Para os resultados no lactente, a vacinação materna pós-parto teve 37,7% de eficácia contra doença respiratória aguda (IRA), 50,3% contra um episódio febril, 53,5% contra doença semelhante à influenza (ILI), 41,8% contra a procura de assistência médica e 45,4% contra administração de antibióticos. Neste estudo concluíram que, a vacinação materna estava associada a uma redução significativa de morbidade, redução de uso de antibióticos e redução da taxa de hospitalização em bebês menores de 6 meses.⁹⁰

Toback et al. (2013) no mesmo ano, em um estudo de avaliação de segurança para uma vacina com cepa atenuada, analisaram 28.226 indivíduos entre 24 e 59 meses. Nenhuma morte ocorreu entre as crianças vacinadas, porém por limitações do desenho do estudo não foi possível verificar se houve redução da taxa de mortalidade geral. Obtiveram ainda, a taxa de incidência de reações adversas para vacinação que foi do intervalo de 0,91 a 1,14 pessoas/1000. Nesta pesquisa todas as reações adversas foram identificadas no ambiente hospitalar e o estudo conclui que as taxas de hospitalização por qualquer motivo foram significativamente menores após a vacinação, em um monitoramento de 180 dias.⁹¹ Em um estudo australiano desenvolvido por Van Buynder e colaboradores (2012), os autores relataram a suspensão do programa de vacinação infantil contra influenza após um aumento significativo (9/1000 doses) de reações adversas à vacina (convulsões

febris). As crises ocorrem em 1% das crianças com menos de 5 anos de idade com influenza confirmada em laboratório e em 9% das crianças hospitalizadas devido a infecção por influenza. Estes resultados apontaram para importantes questões de segurança envolvendo a vacinação em crianças.⁹²

Santos (2014) em dissertação sobre a efetividade de vacinas contra a hospitalização por doença respiratória aguda baixa em crianças indígenas guarani menores de cinco anos no Sul e Sudeste do Brasil, relatou que as infecções respiratórias agudas são ainda mais relevantes entre as crianças indígenas Guarani, com taxas de hospitalização de 77,6% e a taxa de mortalidade específica por IRA em menores de 5 anos foi 20 vezes maior do que para não indígenas. Abordou que a vacinação é uma das principais estratégias mundiais na redução da morbimortalidade de crianças menores de 5 anos. Tendo como desfecho a hospitalização por infecção respiratória aguda baixa, encontrou as seguintes proporções de efetividade: tetravalente (1 dose da vacina: - 40%; todas as doses da vacina: 33%); influenza (uma dose da vacina: 46%; todas as doses da vacina: -52%); pneumocócica 23-valente (27%); conjunto das vacinas com efeito específico contra agentes etiológicos de IRA (1 dose da vacina:22%; todas as doses da vacina:11%); conjunto das vacinas com efeito específico contra agentes etiológicos de IRA + sarampo + varicela (1 dose da vacina :26%; todas as doses da vacina:49%); todas as vacinas do calendário vacinal indígena (1 dose da vacina:46%; todas as doses da vacina:56%). Não foi possível identificar significância estatística nos resultados, e concluiu que são necessários mais estudos sobre vacinas com populações indígenas.⁹³

Lusignan et al. (2016) em estudo sobre a vacinação contra gripe no Reino Unido e na Europa, relataram que no Reino Unido a vacinação anual contra influenza está bem estabelecida para grupos de risco e defenderam a estratégia vacinação universal incluindo a vacinação de crianças saudáveis. A recomendação feita de vacinação para todas as crianças de 2 a 16 anos, porém o que se efetivou foi um programa de vacinação para crianças de 2 a 4 anos através da atenção primária à saúde. Descreveram ainda, que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) os benefícios da vacinação contra influenza claramente superam os riscos, e que esta conclusão foi baseada em uma série de avaliações da eficácia e segurança das vacinas sazonais contra gripe. Ressaltaram o efeito protetor indireto que a vacinação em crianças concede a toda população. Como estratégias para o aumento da cobertura vacinal sugeriram: (a) ter um membro da equipe de saúde planejando uma campanha e produzindo um relatório escrito sobre a cobertura

alcançou um aumento de 8% na cobertura; (b) enviar um convite pessoal aos pacientes resultou em um aumento de 7%; e (c) um membro da equipe de saúde que realiza buscas no prontuário eletrônico para identificar pacientes elegíveis melhorou a captação em 4%. Para as gestantes, que continuam sendo um dos grupos com as menores taxas de vacinação, as parteiras que realizam a vacinação aumentaram a cobertura em 4%. Reforçaram que embora tenha sido alcançada uma boa cobertura vacinal em todo o Reino Unido, as metas para grupos específicos ainda não foram atingidas na Inglaterra e no País de Gales.⁹⁴

No documento “Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017–2018” editado pelo Committee On Infectious Diseases da American Academics of Pediatrics, a vacinação para todas as crianças maiores de 6 meses foi recomendada partindo da premissa que de 80% a 85% das mortes pediátricas ocorreram em crianças não vacinadas (maiores de 6 meses). O documento concluiu que a vacinação é eficaz na redução de consultas médicas ambulatoriais por doenças causadas por vírus influenza circulante em 50% a 75%. Por isso, defendeu a vacinação universal contra influenza para todos os maiores de 6 meses, estratégia tido como a melhor disponível. Citaram ainda um estudo recente que documentou bebês nascidos de mulheres que relatam vacinação contra influenza durante a gravidez tiveram reduções de risco de 70% para influenza confirmada em laboratório e 81% para hospitalizações contra influenza nos primeiros 6 meses de vida.⁹⁵

Sobre o efeito protetor indireto da vacinação, Hwang et al. (2017) em estudo coreano avaliaram a percepção da vacinação em uma amostra e concluíram que 28,8% dos entrevistados acreditavam que ela poderia prevenir a influenza e 40,9% dos entrevistados pensavam que a vacinação aliviaria os sintomas ou impediria complicações da doença. Os pais que moravam com os avós de seus filhos e aqueles com mais filhos tendiam a pensar que a vacina contra influenza era eficaz ($P = 0,042$ e $P = 0,042$, respectivamente).⁹⁶

Em “Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018–2019” da Academia Americana de Pediatria os autores reiteraram a eficácia da vacinação contra a morte associada à influenza em crianças que foi de 65% (IC de 95% [IC] de 54% a 74%) e relataram estudo onde mais da metade das mortes pediátricas teve ≥ 1 condição médica subjacente com risco aumentado de complicações graves relacionadas à influenza, e onde apenas 1 em cada 3 dessas crianças em risco foi vacinada, mas a eficácia da vacina contra a morte em crianças com doenças subjacentes foi de 51% (IC 95% 31% a 67%). Da

mesma forma, a vacinação contra influenza reduziu em três quartos o risco de influenza grave confirmada em laboratório, com risco de vida, em crianças que necessitaram de internação na UTI. Ainda reforçaram que existem evidências substanciais sobre a eficácia da imunização materna contra a influenza na prevenção da doença confirmada em laboratório e suas complicações nas mães e nos bebês nos primeiros 2 a 6 meses de vida. Neste estudo houve uma redução de risco de 72% (IC 95% de 39% a 87%) para hospitalização por influenza.⁹⁷

Um recente estudo italiano de revisão desenvolvido por Mameli e colaboradores (2019) discutiu a efetividade, as indicações e os limites da vacinação contra influenza em crianças. Em seus resultados definiram a eficácia da vacina em crianças como variável e subótima, considerando as diferenças entre os tipos de vacinas, estações do ano e idade da criança. Destacaram a característica da vacinação contra influenza requerer imunização anual gerando baixa adesão, especialmente em crianças pequenas além do fato de que não existe vacina contra influenza que proteja diretamente crianças com menos de 6 meses. Estimaram ainda que, a estratégia da imunização materna para efeito protetor indireto tem eficácia entre 50 a 60%.⁹⁸

Alonso et al. (2020) apesar não tratarem da vacinação específica para crianças, compararam o vírus sincicial respiratório e a gripe em relação a hospitalizações e mortes no Brasil. Neste estudo, são consideradas as características continentais do país e os dados foram agregados em zonas sazonais de infecção respiratória com padrões sazonais semelhantes de pneumonia e influenza. Os dados de hospitalização por idade e mortalidade de 2007 a 2012 permitiram concluir que o vírus sincicial respiratório tem maior impacto em regiões equatoriais do que nas outras e sugerem considerar a hipótese de que a influenza seja principal causa de hospitalizações respiratórias virais e morte em regiões equatoriais.⁹⁹

Luna e colaboradores (2014) em revisão sistemática sobre a efetividade da estratégia brasileira de vacinação contra influenza encontraram aumento da cobertura vacinal e redução na mortalidade e hospitalizações gerais após introdução da vacina. O estudo, porém, também relatou aumento destas taxas em alguns casos. Apesar de concluir que a vacina é segura e efetiva, a redução na mortalidade e hospitalizações foi modesta. Assim como no estudo de Alonso et al. (2020) apontou para as diferenças regionais que devem ser consideradas no Brasil e da limitação metodológica dos estudos ecológicos que, ao

serem comparados, geram resultados conflitantes e podem levar a resultados de falácia ecológica.³⁸

Barros e colaboradores (2016) estudando os padrões de circulação da influenza B no Brasil, revisaram dados de vigilância nacional e internacional e compararam dados da influenza B nos anos de 2007, 2008 e 2013. Entre 2000 e 2008, os dados do sistema de vigilância da influenza no Brasil revelaram que a influenza levou a um total de 4,39-16,92% das consultas hospitalares e, em 2008, de todos os casos positivos relatados de influenza, 43,29% (95 % IC: 37,59–49,13) eram influenza B. Os achados identificaram ainda que, no ano de 2013 houve um alto grau de incompatibilidade entre a linhagem da vacina e a linhagem do vírus predominante em circulação (91,4%), e por isso recomendam uma melhoria nos sistemas de vigilância da influenza no Brasil.¹⁰⁰

Guimaraes et al. (2013) ao estudarem a cobertura vacinal no Brasil, comparando a capital e o estado do Rio de Janeiro a partir de dados secundários (DATASUS) entre 1999 e 2010, observaram uma diminuição de cobertura vacinal na tendência temporal no Brasil, em especial na capital fluminense que mantém coberturas mais baixas que as estaduais. Refere que no Brasil, a cobertura vacinal é estimada a partir de uma razão entre o número de doses aplicadas e a estimativa de idosos na população-alvo da campanha. Apesar de discutir principalmente o impacto da doença em idosos, alerta para as crianças como grupo vulnerável e sua associação com maior letalidade.¹⁰¹

No boletim MMWR dos “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) (2004) foram publicados resultados sobre a eficácia da vacinação em crianças com idade entre 6 e 23 meses. Das 5.139 crianças incluídas na análise; 49% eram do sexo feminino e 7% apresentavam uma ou mais condições crônicas de saúde. Neste estudo, concluíram que, a vacinação contra influenza é o principal meio de prevenção e pode fornecer benefícios mesmo em anos em que a vacina contra influenza e as cepas circulantes não são compatíveis. Recomendaram o aumento das taxas de vacinação em grupos de alto risco e seus contatos e, além disso, reforça a necessidade da vacinação com 2 doses da vacina contra influenza em crianças não vacinadas anteriormente para aumentar a proteção.¹⁰²

Em 2007, no mesmo boletim, foi divulgado um estudo de cobertura vacinal entre crianças de 6 a 23 meses nos Estados Unidos, considerando a temporada 2005-06 de influenza. Utilizando dados do “National Immunization Survey” (NIS) encontraram uma cobertura vacinal de 20,6% (todas as doses do esquema vacinal para influenza) e 31,9% com apenas uma dose da vacina, em uma amostra de 13.546 crianças. Considerando a distribuição da

cobertura vacinal nos entre os estados, esta variou substancialmente e nenhum estado teve mais de 40% das crianças totalmente vacinadas.¹⁰³

Glezen (2006) em seu estudo, se baseou no programa japonês de imunização de crianças em idade escolar para realizar uma pesquisa com intervenção no Texas (EUA). Glezen encontrou resultados positivos para eficácia indireta da imunização (proteção de rebanho). A imunização de <20% das crianças resultou em uma redução de 8% a 18% da doença respiratória aguda em adultos em comparação com as taxas nos locais de comparação. Crianças em dois bairros (população = 435.000) receberam a vacina e comparadas com outros dois bairros (população = 424.000) que não receberam a vacina. As taxas de doença para adultos não vacinados com idade igual ou superior a 60 anos foram comparadas para as duas comunidades e foi observada uma proteção significativa para os idosos nas comunidades onde as crianças foram vacinadas.¹⁰⁴

Gattás e colaboradores (2015) em um ensaio de comunidade duplo-cego randomizado avaliaram a eficácia direta da vacina contra influenza sazonal de 2009 em crianças e adolescentes de 6 a 19 anos em 10 escolas da Secretaria de Educação do Estado de São Paulo, e a eficácia indireta entre os contatos domiciliares não vacinados. Foram detectados 632 casos de Infecções Respiratórias Agudas. Destes, 103 foram positivos para o vírus da gripe (vírus da gripe A [H1N1] em 55 e vírus da gripe sazonal em 48). A efetividade da vacina na proteção contra a infecção pelo vírus da influenza sazonal foi de 65,0% para os contatos domiciliares (IC de 95%, 19,6–84,3) e 65,0% para os escolares (IC de 95%, 20,9 –84,5). O estudo concluiu que houve proteção significativa contra a gripe sazonal¹⁰⁵.

Jefferson e colaboradores (2005) através de uma revisão sistemática avaliaram a eficácia e a efetividade da vacina em crianças saudáveis. A revisão utilizou as bases de dados da biblioteca Cochrane, da MEDLINE, da Science Citation Index e EMBASE até junho de 2004. Seus critérios de inclusão contemplaram ensaios clínicos (14), caso-controle (1), coortes (8) e 1 estudo randomizado controlado intra-epidêmico, que avaliavam a eficácia da vacina, com placebo ou sem intervenção. Nestes estudos analisaram os seguintes desfechos: doenças semelhantes à influenza, influenza, admissões, faltas escolares, complicações de doenças e transmissão secundária de doenças. Como resultados, verificaram que as vacinas inativadas tiveram eficácia menor (65%) em relação as vacinas vivas atenuadas, e em crianças menores de 2 anos tiveram efeitos semelhantes aos do placebo. Em crianças maiores de 2 anos a eficácia foi de 28% para vacinas inativadas e

constatou-se eficácia na redução faltas escolares (risco relativo 0,14 [IC95% 0,07–0,27]).¹⁰⁶

Em um estudo de revisão sistemática, Jordan et al. (2006) avaliaram os benefícios indiretos da vacinação universal contra influenza em crianças. Na revisão foram incluídos ensaios clínicos randomizados (8), estudos comunitários (3) e avaliações econômicas (3). Apesar de concluírem que os benefícios comunitários da vacinação são de difícil quantificação, encontraram evidências sugestivas de que a vacinação de crianças saudáveis contra influenza tem o potencial de reduzir o impacto das epidemias de gripe. Sugeriram ainda que, em um estudo ideal para esta avaliação seria necessário um desenho randomizado amostra composta por maior número de comunidades; uma vez que, estudos que faltam estudos que evidenciem o efeito protetor indireto da vacinação em crianças.¹⁰⁷

Moriarty e Omer (2014) em artigo sobre a vacinal sazonal contra influenza e formas alternativas de proteção destacaram que o grupo de crianças com menos de 6 meses de idade são de alto risco para doenças graves, têm maiores taxas de hospitalização e mortalidade durante a temporada de influenza. Na temporada 2004–2005 nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade associada à influenza entre bebês <6 meses foi de 0,88 por 100.000 (IC 95% 0,52–1,39). A faixa etária acima, de 6 a 11 meses, apresentou uma taxa de mortalidade de 0,59 por 100.000 (IC 95% 0,30 a 1,02). Discutem ainda, uma pesquisa de base populacional concluída nos Estados Unidos entre 2000 e 2004 que revelou uma taxa anual de hospitalização de 0,9 por 1.000 crianças entre 0 e 59 meses de idade (IC 95%: 0,8-1,1 por 1000). Entre os bebês entre 0 e 5 meses de idade, a taxa foi de 4,5 por 1.000 (3,4-5,5 por 1000). Alguns estudos demonstraram que existe potencial para uma vacina segura para bebês menores de 6 meses de idade, mas as vacinas recomendadas para aqueles com mais de 6 meses de idade não demonstraram ter o mesmo efeito que em crianças e adultos. Como métodos de proteção, para este grupo, elencaram: a vacinação de mulheres grávidas, a vacinação de cuidadores e indivíduos que tenho contato próximo. Apesar da recomendação de vacinação das gestantes, destacaram que a taxa de imunização entre as mulheres grávidas é extremamente baixa.¹⁰⁸

Ao discutirem o estado da arte da vacina contra influenza em crianças, Vega-Briceño et al (2006) citaram o programa universal de imunização para crianças saudáveis de 6 a 24 meses de idade implantado no Chile. Apesar de durante décadas apenas idosos e indivíduos com doenças crônicas (cardíacas, asma brônquica, condições metabólicas, diabetes mellitus, insuficiência renal) ou imunodeficiências serem considerados grupos

de risco para influenza; em função dos avanços nos diagnósticos de infecção respiratória as crianças foram incluídas como novo grupo de risco. A taxa anual de infecção por influenza nas crianças é geralmente 1,5 a 3 vezes maior que a taxa registrada em adultos: em média, 20 a 45% das crianças adoecem anualmente contra apenas 20% da população adulta. Destacaram que as infecções respiratórias são de perfil epidemiológico claramente sazonal (outono e inverno) porém, nos países subtropicais a sazonalidade é menos acentuada e o vírus pode circular durante o ano todo. Do ponto de vista epidemiológico, no Chile, a circulação do vírus influenza começa por volta das semanas epidemiológicas 18-22, com variações anuais, tanto no início quanto na incidência. Entre 2003 e 2005, as taxas de notificação flutuaram entre 20 / 100.000 em 2003, 90 / 100.000 em 2004 e 60 / 100.000 em 2005. Relataram que várias publicações no país concordam em demonstrar o impacto da influenza como causa de hospitalização em bebês saudáveis e que a maioria das internações pediátricas ocorre em crianças menores de 2 anos e cerca de 60% em crianças menores de 12 meses, afetando principalmente crianças saudáveis (60-75%), que não são incluídas nos grupos de risco.⁸⁴

Okomo et al. (2020) em comentário na “The Lancet Global Health”, consideraram o ônus das infecções respiratórias em crianças pequenas nos ambientes com poucos recursos, e que estas infecções continuam sendo a principal causa de mortalidade infantil no mundo. Apesar da transição dos problemas de infecções bacterianas, que agora são controladas a partir dos antibióticos, atualmente as principais complicações nascem a partir das infecções virais, entre elas as causadas pelo vírus sincicial respiratório e o vírus influenza. Wang e colaboradores (2020) estimaram a carga regional e global das infecções respiratórias associadas ao vírus influenza em crianças menores de 5 anos em 2018. Em comparação com o ano de 2008 (35 por 1.000 crianças por ano [IC95% 22– 55]), os autores estimaram uma incidência mais baixa em 2018 (15,6 por 1.000 crianças por ano [intervalo de incerteza 10,3-23,6]) para idades de 0 a 4 anos nos países em desenvolvimento. O vírus da influenza foi responsável por 5% das internações e 4% das mortes em crianças menores de 5 anos. No entanto, cerca de 23% das internações e 36% das mortes intra-hospitalares ocorreram em bebês com menos de 6 meses. Com 81% das mortes intra-hospitalares ocorrendo em países com poucos recursos, os dados mostram que muito precisa ser feito para enfrentar o enorme ônus da morbimortalidade associada à influenza nesses locais. Contudo, ressaltam que os dados são escassos para o sul da Ásia e da África subsaariana. Neste estudo foram incluídos somente dados confirmados em

laboratório, isto apesar de conferir base de evidência levou a escassez de dados em países de baixa e média renda.¹⁰⁹

Jackson e colaboradores (2013) em boletim dos CDC, publicaram estimativas de efetividade da vacinal sazonal contra gripe nos Estados Unidos. Para esta estimativa foram consideradas 1.155 crianças e adultos entre 3 de dezembro de 2012 e 2 de janeiro de 2013 com confirmação laboratorial em cinco locais de estudos. A efetividade estimada e ajustada para o local de estudo foi de 62% (IC de 95% = 51% -71%). Esta estimativa foi classificada como de efetividade moderada e foi destacada a importância de esforços contínuos para desenvolver vacinas mais eficazes.¹¹⁰

Como apresentado no Capítulo 1 INTRODUÇÃO deste trabalho, a estratégia de vacinação como ação preventiva contra a influenza e complicações decorrentes da infecção é de reconhecida relação de custo/efetividade. Na revisão de literatura, encontrou-se uma revisão sistemática que identificou uma evidência razoável da eficácia da vacina contra influenza em crianças com 2 anos ou mais, especialmente para vacinas de vírus atenuado. O mesmo estudo ressalta uma diferença marcante entre eficácia e efetividade da vacina, não registrando nenhuma evidência convincente de que as vacinas contra influenza possam reduzir as hospitalizações, mortalidade, complicações graves e a transmissão comunitária da influenza¹⁰⁶.

Passamos agora a discutir o impacto da vacina contra influenza no número de casos, hospitalizações e óbitos em menores de cinco anos no Brasil.

Internações e óbitos

A análise da distribuição geográfica dos registros do SIH/SUS e do SIM realçam que apesar do Brasil ser um país de extensão continental, as maiores proporções de hospitalizações e óbitos por doenças do aparelho respiratório na população geral e em menores de cinco anos estão concentradas nas regiões Sudeste e Nordeste. Este perfil foi identificado tanto para I&P como para B&ODPOC. A região Centro-Oeste apresentou as menores proporções para estas categorias. A região Centro-Oeste pode ser considerada uma zona de transição, entre o padrão epidemiológico da região Norte e Sul. Um fator que deve ser considerado para o destaque das regiões Sudeste e Nordeste é que estas duas regiões abrigam cerca de 68% da população brasileira.

A distribuição temporal das internações e óbitos mostrou que não houve variação das proporções de ocorrências nos anos pandêmicos de 2009 e 2010. Esses achados reforçam

a discussão que outros vírus respiratório podem ter tido maior impacto que a influenza na região equatorial do Brasil¹¹¹¹².

Quando avaliada as internações e óbitos por I&P, observou-se que as maiores proporções ocorreram no ano 2000 e as menores nos anos de 2018 e 2017, respectivamente. Na análise para B&ODPOC, observou-se que no ano de 2002 ocorreu a maior proporção de hospitalizações e em 2000, o maior número de óbitos, merecendo destaque que a taxa foi o dobro da média anual e dos anos pandêmicos. A menor taxa de hospitalização foi encontrada em 2006 e a de óbitos em 2018.

A classificação das internações e dos óbitos utilizados nestas análises não possuem critérios diagnósticos laboratoriais específicos, sendo então consideradas nessas categorias variáveis proxy para a infecção pelo vírus influenza como demonstrado na metodologia. Os sistemas de informação utilizados podem não detectar inconsistências na classificação da causa de internação ou óbito registrada. Reforçando o encontrado na literatura, os resultados deste estudo recomendam cautela na conclusão de que a influenza é a principal causa de hospitalizações e óbitos por doenças respiratórias¹¹¹.

Apesar de não ter diagnósticos específicos, observar-se uma redução acentuada nos registros de hospitalizações e óbitos por I&P durante os anos. Para B&ODPOC, não se observa a redução no número de hospitalizações, mas sim uma redução significativa no número de óbitos.

Na análise do coeficiente de internação, observa-se que o grupo I&P apresentou queda aos longos do ano e os coeficientes para B&ODPOC foram substancialmente menores quando comparado ao de I&P.

Para o coeficiente de mortalidade, o grupo de I&P apresenta oscilações ao longo da série, enquanto os coeficientes para B&ODPOC apresentam declínio.

Os registros de internações do SIH/SUS podem refletir as condições de acesso e oferta aos serviços hospitalares do sistema público de saúde. Taxas de internação no SUS mais baixas ou mais elevadas podem sugerir relação com os contextos econômicos e sociais e população SUS-dependente. Pode-se observar esta variação pela taxa de cobertura de serviços da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). De acordo com o Sistema de Informações de Beneficiários, a partir de 2010, houve um aumento crescente de beneficiários na saúde suplementar em menores de cinco anos em todas as regiões brasileiras¹¹³. Esse cenário pode representar um viés na redução das internações hospitalares no SUS.

SIVEP- Gripe e SINAN Influenza Web

Ao oposto observado na classificação das internações e dos óbitos, tanto o SIVEP- Gripe quanto o SINAN Influenza Web possuem critérios diagnósticos laboratoriais específicos. No período de 2014 a 2018, houve um aumento de síndrome gripal em menores de cinco anos, principalmente entre os meses de março a julho. As maiores proporções foram identificadas nas regiões Sudeste e Nordeste. Quando comparados os grupos Norte e Sul, observa-se que o maior número de casos de síndrome grupal ocorreu nos anos de 2017 e 2018, respectivamente, ou seja, após a implantação da vacina contra influenza em menores de cinco anos em 2014. O vírus da influenza A foi mais frequentemente identificado como agente etiológico na população do estudo.

A distribuição do número de unidades sentinelas para SG é relativamente estável no país, variando nove unidades nos anos estudados. Embora a distribuição temporal pareça ser estável, há heterogeneidade na distribuição geográfica das US. As regiões Sudeste e Sul possuem maior número delas.

Para os casos de SRAG, o aumento é registrado no período de março a agosto, com maior evidência na região Sudeste. O ano de 2016 também é marcante para a vigilância das SRAG, quando aconteceu um aumento expressivo de casos. Também para a SRAG, o grupo Sul apresentou três vezes mais registros de casos quando comparado ao grupo Norte. O agente etiológico mais frequentemente identificado na SRAG em menores de cinco anos foi o vírus da influenza com evidência no ano de 2016 nas regiões Sudeste e Sul.

Sendo esse sistema de vigilância amostral, baseado em unidades sentinelas, as flutuações do número de casos podem ser influenciadas pelo número de unidades notificantes e seu desempenho. Por exemplo, os anos de 2014 e 2016 foram os anos que mais concentraram unidades sentinelas pelo país. Adicionalmente, foi observada a heterogeneidade na distribuição de unidades de vigilância sentinela nas UF.

Embora tenha-se observado a redução nos coeficientes de hospitalização e mortalidade para I&P e B&ODPOC, é extremamente importante manter-se a vigilância sentinela baseada em diagnóstico laboratorial. Este tipo de vigilância permite estimar a carga da doença por diferentes agentes etiológicos e estabelecer estratégias de vacinação baseadas em evidências¹⁰⁹.

Vírus sincicial respiratório

Na vigilância sentinela da síndrome gripal, a distribuição geográfica da infecção pelo vírus sincicial respiratório mostrou que a região Sudeste apresentou a maior proporção, enquanto a região Norte, a menor. O grupo Sul apresentou três vezes mais casos que o grupo Norte. Na análise da distribuição temporal, destaca-se o ano de 2018 com maior proporção de casos na série estudada e o ano de 2016, quando o grupo Norte apresentou queda e o grupo Sul, aumento.

Na vigilância da SRAG, a maior proporção para o vírus sincicial respiratório foi identificada na região e no grupo Sul. O ano de 2018 registrou redução dos casos de VSR tanto no grupo Norte quanto no Sul.

Esses achados se opõem aos encontrados por Alonso *et al.*¹¹¹ que identificaram que o impacto do VSR aumenta com a proximidade da região equatorial.

O vírus influenza e o VSR geralmente circulam concomitantemente e o quadro clínico, na maioria das vezes, são similares, causando uma certa incerteza na carga das doenças, tanto em menores de cinco anos como na população geral¹⁰⁴.

Sazonalidade e tendência

Foi identificada a existência de sazonalidade nas internações e óbitos por I&P, B&ODPOC e I&P+B&ODPOC em todas as regiões brasileiras, com exceção do grupo de B&ODPOC na região Sul, que não apresentou variação sazonal. Para internações e óbitos, o grupo Norte apresentou um aumento no número de registros principalmente no mês de março, enquanto no grupo Sul o aumento foi observado nos meses de abril e maio. Essa diferença na sazonalidade também foi identificada nas regiões separadamente. Foi observado a ocorrência de internações e óbitos mais tardiamente no Sudeste e Sul em comparação ao Norte e Nordeste.

A análise da tendência das internações para I&P mostrou tendência significativa de queda em todas as regiões, com maior declínio na região Nordeste e menor na região Norte. Já para o grupo de B&ODPOC, não foram identificadas tendências na série temporal estudada. Na análise de tendência das hospitalizações por grupos Norte e Sul, foi identificada tendência decrescente em todos os grupos de desfecho, com maiores reduções no grupo Norte comparado ao grupo Sul.

A análise da tendência dos óbitos por I&P mostrou tendência significativa de queda em todas as regiões, com maior declínio na região Sul e, como nas internações, menor na

região Norte. Já para o grupo de B&ODPOC, o menor declínio foi identificado na região Centro-Oeste. Na análise de tendência dos óbitos por grupos Norte e Sul, foi identificada tendência decrescente em todos os grupos de desfecho, com maiores reduções de I&P no grupo Sul e B&ODPOC no grupo Norte.

Cobertura vacinal

Para esta discussão, foi considerada a cobertura vacinal em três grupos, os idosos, os adultos prioritários e os menores de cinco anos. A cobertura vacinal de idosos registrou aumento em todas as regiões, sendo destaques a região Centro-Oeste pelo maior aumento e a região Norte pelo menor aumento. Já o grupo Sul apresentou as maiores coberturas vacinal contra influenza em idosos entre os anos de 2012 e 2017. Guimarães *et al.*¹¹⁴ encontrou resultados contrários em seu estudo conduzido no período de 1999 a 2010 para Brasil, estado do Rio de Janeiro e capital fluminense.

A análise da cobertura vacinal em adultos prioritários demonstrou heterogeneidade entre as regiões do Brasil ao longo dos anos. Esse grupo de análise foi composto pela cobertura vacinal em gestantes, trabalhador de saúde, puérperas e indígenas e não é possível identificar em qual população específica há maior variação. Com exceção da região Norte, é curioso registrar um aumento da cobertura vacinal contra influenza nesta população em 2016 e queda brusca em 2017. Não foram identificados fatos históricos que pudessem explicar este comportamento.

Na análise de cobertura vacinal contra influenza em menores de cinco anos, há oscilações em todas as regiões e entre os grupos Norte e Sul, destacando-se o declínio no grupo Sul. Frente aos achados, não se pode considerar neste estudo o benefício da imunização de rebanho, onde acontece a proteção indireta, vacinando um grupo (adultos e idosos) para reduzir exposição de outro (menores de cinco anos)¹⁰⁴.

Uma discussão importante é a segurança e a eficácia da vacinação contra influenza em menores de seis meses de idade. Vários estudos ainda estão em andamento para esta população alvo^{109 108} e a melhor medida de prevenção e redução do impacto de casos, hospitalizações e óbitos por influenza nesse grupo etário, é fortalecer as políticas públicas de vacinação de gestantes e puérperas.

Há controvérsias se a efetividade da vacinação de crianças protege outros grupos na comunidade. Vega-Briceño *et al.*⁸⁴ recomendam que na ocorrência de altas taxas de morbimortalidade associadas a influenza, pode-se indicar como política pública o uso da

estratégia de imunização universal, que passa a ser um modelo economicamente atrativo, apesar da necessidade de revacinação anual devido as mutações antigênicas. Por outro lado, Jordan *et al.* relata que as evidências sugerem que a vacinação de crianças tem o potencial de reduzir o impacto das epidemias de gripe, mas os benefícios da comunidade são difíceis de quantificar¹¹⁵.

Circulação viral e mismatch vacinal

Observamos que a informação sobre os subtipos virais da Influenza A, A (H1N1)pdm09 e A (H3) circulantes no Brasil são insuficientes para concluir sobre o possível mismatch vacinal. Desde 2010, todas as vacinas tri e tetravalentes contra a influenza disponíveis no Brasil incluem os subtipos A (H1N1)pdm09 e A/H3N2. Considerando os dados disponíveis de identificação viral, não se pode avaliar outras neuraminidases. Para a influenza B, o mismatch vacinal foi identificado nos anos de 2013 e 2017. Para os anos de 2015 e 2016 não ocorreu o mismatch e foi em 2016 que se registrou as coberturas vacinais mais elevadas para todas as localidades.

Nesta análise, não ficou evidente a necessidade de uso de uma vacina quadrivalente conforme recomendado no artigo de Barros *et al.*¹¹⁶

Limitações

Duas limitações devem ser observadas neste estudo. A primeira é que para as análises das internações e dos óbitos foram consideradas para desfecho variáveis proxí para a infecção pelo vírus influenza.^{28,50-52}. A segunda limitação é a utilização de dados secundários. Diversos autores citam que entre as limitações dos estudos com esse tipo de dados estão a qualidade dos dados, dificuldade e heterogeneidade no preenchimento do instrumento, subnotificação e inacurácia dos dados coletados, prioridade de registro dos casos graves ou que pertencem aos grupos de risco¹¹⁷⁻¹¹⁹.

5 CONCLUSÃO

Para responder aos objetivos específicos deste estudo, conclui-se que houve uma tendência de queda nas hospitalizações e óbitos por influenza em menores de cinco anos anterior à implantação da vacinação, mas que se mantém no período vacinal.

Identificou-se sazonalidade nas internações e óbitos, sendo a ocorrência antecipada nas regiões Norte e Nordeste quando comparadas às regiões Sudeste e Sul no país.

Sobre os casos de SG e SRAG notificados nas unidades sentinelas, os dados variam refletindo o desempenho do sistema de vigilância epidemiológica no nível nacional. Os dados divulgados não possibilitam verificar se há um impacto na redução de circulação dos vírus vacinais. Os resultados encontrados sugerem que pode haver fragilidade desta vigilância em identificar oportunamente mudanças em padrões epidemiológicos da influenza e atrasar o alerta para a investigação e adoção de medidas de controle de um surto ou epidemia.

A cobertura vacinal é uma variável possivelmente explicativa em relação aos desfechos analisados. A vacinação contra influenza no Brasil contribuiu para um impacto favorável na redução da morbimortalidade por influenza e causas relacionadas em menores de cinco anos. Esse impacto não pode ser atribuído exclusivamente à estratégia de vacinação pública em menores de cinco anos, mas sim a um conjunto de fatores implementados e mantidos como políticas de saúde pública. Entre eles, incluem-se as exaustivas campanhas de vacinação contra influenza conduzidas anualmente no país, a vigilância de casos, hospitalizações e óbitos por síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave, e o monitoramento do perfil de circulação viral para indicação da composição vacinal anual, bem como a ampliação da cobertura da atenção primária à saúde no país nesse período.

Reforçamos aqui que este estudo foi baseado em sistemas de informações majoritariamente dependentes do Sistema Único de Saúde, refletindo assim, nesse período, o acesso às tecnologias - diagnóstico, hospitalização, tratamento, vacinação, estratégia de vigilância epidemiológica - disponíveis no serviço público de saúde como um direito constitucional. Lembramos também que por ser um estudo ecológico, os resultados são relacionados à coletividade e não ao indivíduo.

Desde a criação do SUS em 1988 pela Constituição Federal Brasileira determinando que é dever do Estado garantir saúde a toda a população brasileira e a aprovação da Lei

Orgânica da Saúde pelo Congresso Nacional em 1990, os gestores enfrentam a difícil tarefa de trabalhar com recursos financeiros finitos na atenção à saúde.

Recomendamos aos gestores do SUS, nas três esferas de governo, que utilizem três racionalidades para responder à pergunta “–O que você quer que eu faça?”¹. Primeiro devem utilizar-se da racionalidade técnica e sanitária para a incorporação de novas tecnologias. Na segunda, os determinantes sociais devem ser considerados frente à racionalidade econômica para garantir a promoção da saúde, a prevenção, o diagnóstico, a assistência e a vigilância. E em terceiro, em um país de extensão continental como o Brasil, com 8.516.000 km², 212 milhões de habitantes e 13,3% de desemprego, há que se ter também racionalidade política para garantir os cinco princípios doutrinários do SUS.

REFERÊNCIAS

1. The Lancet. COVID-19 in Brazil: “So what?” Lancet [Internet]. 2020 May;395(10235):1461. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310953>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. Ministério da Saúde. 4a edição. Brasília; 2019. 725 p.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Influenza. Influenza. Caderno 1. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. p. 1–23.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Estratégia de vacinação contra o vírus Influenza Pandêmica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=11136
5. World Health Organization. Influenza [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://www.who.int/influenza/en/>
6. Forleo-Neto E, Halker E, Santos VJ, Paiva TM, Toniolo-Neto J. Influenza. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(2):267–74.
7. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. About Flu [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/index.html>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Gripe [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/gripe>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Capacitação sobre Influenza para Profissionais de Vigilância em Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Available from: <http://www.nuteds.ufc.br/influenza/index.php/o-curso>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância de Influenza. In: Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de bolso. 8 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p. 41–64.
11. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet. 1999;354:1277–82.
12. Caini S, Kroneman M, Wieggers T, El Guerche-Séblain C, Paget J. Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: A systematic literature review. Influenza Other Respi Viruses. 2018;12(6):780–92.
13. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet [Internet]. 2011 Dec;378(9807):1917–30. Available

from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611610519>

14. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* [Internet]. 2018 Mar;391(10127):1285–300. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617332932>
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Vigilância sentinela de síndrome gripal (SG) no Brasil [Internet]. Brasília/DF; 2018. Available from: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/Vigilancia_Sentinela_de_SG_no_Brasil_FIN_AL.pdf
16. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 183, de 31 de janeiro de 2014 [Internet]. Brasil: Diário Oficial da União, Seção 1, Página 59, Coluna 3; 2014. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0183_30_01_2014.html
17. Freitas MPD. Estudo temporal da mortalidade de idosos por doenças respiratórias associadas à influenza no Brasil, 1996-2001 [dissertação]. In Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2004.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. O desafio da influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil [Internet]. Vol. 4, Bol Eletr Epid. 2004 [cited 2015 Mar 4]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_epi_ano04_n01.pdf
19. World Health Organization. Influenza. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
20. Ziegler T, Mamahit A, Cox NJ. 65 years of influenza surveillance by a World Health Organization-coordinated global network. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2018 Sep;12(5):558–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/irv.12570>
21. Donalisio MR. Política brasileira de vacinação contra a influenza e seu impacto sobre a saúde do idoso. *Cad Saude Publica*. 2007;23(3):494.
22. Luna EJA, Gattas VL. Effectiveness of the Brazilian influenza vaccination policy, a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010;52(4):175–81.
23. Antunes JLF, Waldman EA, Borrell C, Paiva TM. Effectiveness of influenza vaccination and its impact on health inequalities. *Int J Epidemiol*. 2007;36(6):1319–26.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Informe Técnico de Influenza: 2009, 2010 e 2011. 2012 [cited 2016 Oct 6];1(Janeiro):1–15. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/22/informe-influenza-2009-2010-2011-220514.pdf>

25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação Geral das Doenças Transmissíveis. Informe técnico: Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília/DF; 2014. p. 35.
26. World Health Organization. Influenza vaccine viruses and reagents. [Internet]. Available from: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>
27. Centers for Disease Control and Prevention. Selecting viruses for the seasonal Influenza vaccine. [Internet]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/about/season/vaccine-selection.htm>
28. Cerbino Neto J, Penna GO, Werneck GL. Regional differences in mortality associated with pandemic Influenza A H1N1 in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(1):189–94.
29. Daufenbach LZ, Duarte EC, Carmo EH, Campagna ADS, Santos CADST. Impacto da vacinação contra a influenza na morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(1):9–20.
30. Campagna AS, Duarte EC, Daufenbach LZ, Dourado I. Tendência da mortalidade por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil e evidências de plausibilidade de impacto da vacinação, 1992-2005. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(1):21–31.
31. Oliveira JFM, Boing AF, Waldman EA, Antunes JLF. Ecological study on mortality from influenza and pneumonia before and after influenza vaccination in the Northeast and South of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(12):2535–45.
32. Barros ENC, Cintra O, Rossetto E, Freitas L, Colindres R. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition. *Brazilian J Infect Dis*. 2016;20(1):81–90.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC no 59, de 9 de novembro 2011. Dispõe sobre vacinas influenza a serem utilizadas no Brasil no ano de 2012. *Diário Oficial da União*. 2011 nov 10; Seção 1; p. 75.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC no 52, de 28 de setembro de 2012. Dispõe sobre vacinas influenza a serem utilizadas no Brasil no ano de 2013. *Diário Oficial da União*. 2012 out 01; Seção 1; p. 47.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC no 46, de 18 de outubro de 2013. Dispõe sobre a composição das vacinas influenza a serem utilizadas no Brasil no ano de 2014. *Diário Oficial da União*. 2013 out 21; Seção 1; p. 39.
36. Carneiro M, Trench F, Waib L, Pedro F, Motta F. Influenza H1N1 2009: revisão da primeira pandemia do século XXI. *Rev AMRIGS*. 2010;54(2):206–13.
37. Daufenbach LZ, Duarte EC, Carmo EH, Campagna ADS, Santos CADST. Impacto

- da vacinação contra a influenza na morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(1):9–20.
38. Luna EJA, Gattás VL, Campos SRSLC. Efetividade da estratégia brasileira de vacinação contra influenza: uma revisão sistemática. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2014 Sep;23(3):559–76.
39. Oliveira E, Júnior JAB, Inoue KC, Matsuda LM. Análise do custo parcial com vacina para prevenção da Influenza A (H1N1). *Vigilância Sanitária em Debate* [Internet]. 2014;2(2):53–9. Available from: <http://www.visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/136/111>
40. Façanha MC. Impacto da vacinação de maiores de 60 anos para influenza sobre as internações e óbitos por doenças respiratórias e circulatórias em Fortaleza - CE - Brasil. *J Bras Pneumol*. 2005 Oct;31(5):415–20.
41. Francisco PMSB, Donalisio MRC, Lattorre MRDO. Impacto da vacinação contra influenza na mortalidade por doenças respiratórias em idosos. *Rev Saude Publica*. 2005 Jan;39(1):75–81.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Projeto Economia da Saúde - PES: reforçando Sistemas de Saúde para reduzir desigualdades, 2002-2005. Relatório de Atividades. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. 225 p.
43. Prass L, Menezes HS, Abegg MP, Gomes MB, Souza WC, Cirino SLMB. Efetividade da vacina contra influenza em idosos em Porto Alegre. *Rev da AMRIGS*. 2010;54(4):388–92.
44. Andrade AL, Minamisava R, Afonso ET, Bierrenbach AL, Roberta L, Domingues C, et al. Evidências preliminares de impacto da vacina Influenza A (H1N1) e anti pneumocócica conjugada (PCV-10) nas internações por pneumonia nos hospitais da rede do SUS– Brasil, no período de 2005 a 2010. In: *Saúde Brasil 2010: Uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde*. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde.; 2011. p. 311–33.
45. Campagna AS, Duarte EC, Daufenbach LZ, Dourado I. Tendência da mortalidade por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil e evidências de plausibilidade de impacto da vacinação, 1992-2005. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2014;23(1):21–31.
46. Oliveira, Janessa Fátima Morgado Boing AF, Waldman EA, Antunes JLF. Ecological study on mortality from influenza and pneumonia before and after influenza vaccination in the Northeast and South of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(12):2535–45.
47. Daufenbach LZ, Campagna A de S, Duarte EC. Vacinação de Idosos contra Influenza e a Morbidade Hospitalar e Mortalidade por causas relacionadas no Brasil, no período de 1992 a 2006. In: *Saúde Brasil 2010: Uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde*. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde.; 2011. p. 295–310.

48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sinan Influenza [Internet]. [cited 2020 Mar 11]. Available from: <http://portalsinan.saude.gov.br/sinan-influenza>
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo de vigilância epidemiológica da influenza pandêmica (H1N1) 2009 - Notificação, Investigação e Monitoramento. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 1–32 p.
50. World Health Organization. A practical guide for designing and conducting influenza disease burden studies. Western Pacific Region: World Health Organization; 2008. 52 p.
51. Saborío GG, Clara A, Garcia A, Quesada F, Palekar R, Minaya P, et al. Influenza-associated Hospitalizations and Deaths, Costa Rica, 2009-2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(5):878–81.
52. Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, Mersereau T. Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009. *PLoS One*. 2013;8(11):e80481.
53. Luciane Zappelini Daufenbach. Morbidade Hospitalar por Causas Relacionadas à Influenza em Idosos no Brasil , 1992 a 2006 : Situação Atual, Tendências e Impacto da Vacinação. [Salvador/BA]: Universidade Federal da Bahia; 2008.
54. Daufenbach LZ, Carmo EH, Duarte EC, Campagna ADS. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006. *Epidemiol Serv Saúde*. 2009;29–44.
55. Organização Mundial da Saúde. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10 ed. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 1999.
56. Campagna ADS, Dourado I, Duarte EC, Daufenbach LZ. Mortalidade por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2005. *Epidemiol Serv Saúde*. 2009;18(3):209–218.
57. Moura FEA, Borges LC, Souza LSF, Ribeiro DH, Siqueira MM, Ramos EAG. Estudo de infecções respiratórias agudas virais em crianças atendidas em um centro pediátrico em Salvador (BA). *J Bras Patol e Med Lab*. 2003;39(4):275–82.
58. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools [Internet]. [cited 2020 Mar 14]. Available from: https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools
59. PRISMA. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. PRISMA 2009 Flow Diagram [Internet]. [cited 2020 Mar 14]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/CitingAndUsingPRISMA.aspx>
60. Erika Rossetto, Expedito Luna. The effectiveness of influenza vaccine in reducing influenza-associated mortality in children under five years old: a systematic review protocol [Internet]. PROSPERO 2018 CRD42018085218; 2018. Available from:

- https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018085218
61. Brasil. Poder Executivo Federal. Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão [Internet]. [cited 2020 Mar 14]. Available from: <https://esic.cgu.gov.br/sistema/site/index.aspx>
 62. Rossetto EV. Estudo descritivo da pandemia da Influenza A(H1N1)pdm09 no Brasil, 2009-2010 [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2014. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/99/99131/tde-27112014-112900/>
 63. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030 [Internet]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>
 64. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030. Notas Técnicas [Internet]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/Ibge/projpopuf.pdf>
 65. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). TABNET [Internet]. [cited 2020 Mar 10]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
 66. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Morbidade Hospitalar do SUS por local de residência – de 1995 a 2007. Notas Técnicas [Internet]. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/Morb_geral_loc_res_1995_2007.pdf
 67. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Morbidade Hospitalar do SUS por local de residência – a partir de 2008. Notas Técnicas [Internet]. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/Morb_geral_loc_res_2008.pdf
 68. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Mortalidade geral – 1996 a 2015. Notas Técnicas. [Internet]. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/Mortalidade_Geral_1996_2012.pdf
 69. Freitas FTM, Souza LRO, Azziz-Baumgartner E, Cheng PY, Zhou H, Widdowson MA, et al. Influenza-associated excess mortality in southern Brazil, 1980–2008. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2013 Aug 8;141(8):1731–40. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268812002221/type/journal_article
 70. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2015 Sep;24(3):565–76. Available from: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000300024&scielo=S2237-96222015000300565
 71. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza [Internet]. Informe

- técnico. 2014. p. 36. Available from:
<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2015/junho/26/Informe-Campanha-Influenza---Atualiza----o-25-03-2014-final.pdf>
72. World Health Organization. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines [Internet]. Influenza. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>
73. World Health Organization. FluNet [Internet]. [cited 2020 Apr 7]. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/
74. Perosa AH, Granato C, Bellei N. Detection of influenza B lineages from 2001 to 2013 in a tertiary hospital in the city of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2015 Jun 30;110(5):606–10. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015000500606&lng=en&tlng=en
75. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 466, de 12 de agosto de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. [Internet]. Brasília/DF: Diário Oficial da União, Seção 1, Página 59, Coluna 3; 2012. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
76. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated Influenza Illnesses and Hospitalizations Averted by Influenza Vaccination — United States, 2012–13 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2013;62(49):997–1000. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6249a2.htm>
77. Ahout I, Ferwerda G, de Groot R. Influenza vaccination in kids, are you kidding me? *J Infect* [Internet]. 2014;68(SUPPL1):S100–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.019>
78. Reichert TA. The Japanese program of vaccination of schoolchildren against influenza: implications for control of the disease. *Semin Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2002;13(2):104–11. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-12122948>
79. Maltezou H., Drancourt M. Nosocomial influenza in children. *J Hosp Infect* [Internet]. 2003 Oct;55(2):83–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670103002627>
80. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A AK. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Heal Technol Assess*. 2003;7(35).
81. Glezen WP. Control of influenza. *Texas Hear Inst J* [Internet]. 2004;31(1):39–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15061625>
82. Munoz FM. Seasonal influenza in children: Prevention with vaccines. *UpToDate* [Internet]. 2019; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-children-prevention-with-vaccines#H35>

83. Schwartz B, Hinman A, Abramson J, Strikas RA, Allred N, Uyeki T, et al. Universal influenza vaccination in the United States: are we ready? Report of a meeting. *J Infect Dis* [Internet]. 2006;194 Suppl:S147-54. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-17163388>
84. Vega-Briceño LE, Abarca V K, Sánchez D I. Vacuna anti-influenza en niños: Estado del arte. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2006 Jun;23(2). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182006000200011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
85. Iskander M, Booy R, Lambert S. The burden of influenza in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(3):259–63.
86. American Academy of Pediatrics. Prevention of Influenza: Recommendations for Influenza Immunization of Children, 2007-2008. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Apr 1;121(4):e1016–31. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-0160>
87. Clements KM, Chancellor J, Nichol K, DeLong K, Thompson D. Cost-Effectiveness of a Recommendation of Universal Mass Vaccination for Seasonal Influenza in the United States. *Value Heal* [Internet]. 2011 Sep;14(6):800–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301511014021>
88. Prosser LA, Meltzer MI, Fiore A, Epperson S, Bridges CB, Hinrichsen V, et al. Effects of Adverse Events on the Projected Population Benefits and Cost-effectiveness of Using Live Attenuated Influenza Vaccine in Children Aged 6 Months to 4 Years. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2011 Feb 1;165(2). Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpediatrics.2010.182>
89. Zambon M. Assessment of the burden of influenza in children. *Lancet*. 2011;378(9807):1897–8.
90. Maltezou HC, Fotiou A, Antonakopoulos N, Kallogriopoulou C, Katerelos P, Dimopoulou A, et al. Impact of postpartum influenza vaccination of mothers and household contacts in preventing febrile episodes, influenza-like illness, healthcare seeking, and administration of antibiotics in young infants during the 2012-2013 influenza season. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1520–6.
91. Toback SL, Ambrose CS, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Lewis N, et al. A postlicensure evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 24-59 months of age. *Vaccine* [Internet]. 2013;31(14):1812–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.055>
92. Van Buynder PG, Frosst G, Van Buynder JL, Tremblay F-W, Ross A, Jardine C, et al. Increased reactions to pediatric influenza vaccination following concomitant pneumococcal vaccination. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013 Mar;7(2):184–90.
93. Santos LP. Efetividade de vacinas contra a hospitalização por doença respiratória aguda baixa em crianças indígenas guarani menores de cinco anos no Sul e Sudeste do Brasil. Fundação Oswaldo Cruz; 2014.

94. Lusignan S De, Correa A, Ellis J, Pebody R. Influenza vaccination: In the UK and across Europe. *Br J Gen Pract.* 2016;66(650):452–3.
95. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017-2018. *Pediatrics.* 2017 Oct;140(4):e20172550.
96. Hwang JH, Lim CH, Kim DH, Eun BW, Jo DS, Song YH, et al. A Survey of Parental Perception and Pattern of Action in Response to Influenza-like Illness in Their Children: Including Healthcare Use and Vaccination in Korea. *J Korean Med Sci [Internet].* 2017;32(2):204–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2017.32.2.204>
97. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018-2019. *Pediatrics.* 2018 Oct;142(4):e20182367.
98. Mameli C, Cocchi I, Fumagalli M, Zuccotti G. Influenza vaccination: Effectiveness, indications, and limits in the pediatric population. *Front Pediatr.* 2019;7(JULY):1–8.
99. Alonso WJ, Tamerius J, Freitas ARR. Respiratory syncytial virus causes more hospitalizations and deaths in equatorial Brazil than influenza (including during the 2009 pandemic). *An Acad Bras Cienc [Internet].* 2020;92(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652020000100904&tlng=en
100. Barros ENC de, Cintra O, Rossetto E, Freitas L, Colindres R. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition. *Brazilian J Infect Dis [Internet].* 2016 Jan [cited 2017 Mar 27];20(1):81–90. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867015001981>
101. Guimarães RM, Ayres ARG, Boeira SF, Santos AA, Freire JOP, Junior SAO, et al. Tendência temporal da cobertura vacinal contra influenza no Brasil, Rio de Janeiro. *Rev Geriatr Gerontol.* 2013;7(3):168–72.
102. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Influenza Activity --- United States and Worldwide, 2003--04 Season, and Composition of the 2004--05 Influenza Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2004;53(25):547–52. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5325a1.htm>
103. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Vaccination Coverage Among Children Aged 6--23 Months --- United States, 2005--06 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2007;56(37):959–63. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5637a2.htm>
104. Glezen WP. Herd protection against influenza. *J Clin Virol [Internet].* 2006 Dec;37(4):237–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653206003179>
105. Gattás VL, Cardoso MRA, Mondini G, Machado CM, Luna EJA. Effectiveness of influenza vaccination of schoolchildren in the city of São Paulo, Brazil, 2009. *Influenza Other Respi Viruses [Internet].* 2015 Nov;9(6):323–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/irv.12328>

106. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* [Internet]. 2005 Feb;365(9461):773–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605179847>
107. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, et al. Universal vaccination of children against influenza: Are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine*. 2006;24(8):1047–62.
108. Moriarty LF, Omer SB. Infants and the seasonal influenza vaccine. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2014 Sep 2;10(9):2721–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.29669>
109. Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson M-A, Byass P, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020 Apr;8(4):e497–510. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X19305455>
110. Centers for Disease Control and Prevention. Early Estimates of Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, January 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2013;62(02):32–5. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6202a4.htm>
111. Alonso WJ, Tamerius J, Freitas ARR. Respiratory syncytial virus causes more hospitalizations and deaths in equatorial Brazil than influenza (including during the 2009 pandemic). *An Acad Bras Cienc* [Internet]. 2020;92(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652020000100904&tlng=en
112. Rossetto EV, Luna EJ de A. A descriptive study of pandemic influenza A(H1N1)pdm09 in Brazil, 2009 – 2010. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2016;58(78). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652016005000260&lng=en&tlng=en
113. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Taxa de Cobertura [Internet]. Informações em Saúde Complementar. [cited 2020 Sep 29]. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/notas_taxa_cobertura.htm
114. Guimarães R, Ayres A, Boeira S, Santos A, Freire J, Júnior S, et al. Tendência Temporal da Cobertura Vacinal contra Influenza no Brasil, Rio de Janeiro. 2020 Jun 16;
115. Jordan R, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, et al. Universal vaccination of children against influenza: Are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine* [Internet]. 2006 Feb 20;24(8):1047–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X05009576>
116. Barros ENC de, Cintra O, Rossetto E, Freitas L, Colindres R. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition.

Brazilian J Infect Dis [Internet]. 2016 Jan 25 [cited 2016 Jan 26];20(1):81–90.
Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867015001981>

117. Igansi CN, Cabral AP de S, Barros ENC de, Araújo WN de. Investigação de óbito por influenza pandêmica (H1N1) 2009 no estado do Rio Grande do Norte/RN, Agosto-Novembro de 2009. Bol Eletr Epid. 2010;

118. Lenzi L, Wiens A, Pontarolo R. The characteristics, clinical manifestations and outcomes of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in the elderly . Vol. 46, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical . scielo ; 2013. p. 135–40.

119. Oliveira W, Carmo E, Penna G, Kuchenbecker R, Santos H, Araujo W, et al. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). 2009 [cited 2015 Mar 4];14(42). Available from:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19362>

APÊNDICES

Apêndice 1- Internações por todas as causas segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/Região | Norte | Nordeste | Sudeste | Sul | Centro-Oeste | Total | % |
|------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|--------|
| 2000 | 921.872 | 3.608.186 | 4.522.090 | 1.988.109 | 897.065 | 11.937.322 | 5,51 |
| 2001 | 909.878 | 3.537.173 | 4.420.982 | 1.971.856 | 916.465 | 11.756.354 | 5,43 |
| 2002 | 919.659 | 3.518.451 | 4.402.188 | 1.937.713 | 935.738 | 11.713.749 | 5,41 |
| 2003 | 917.784 | 3.445.484 | 4.434.613 | 1.884.044 | 952.877 | 11.634.802 | 5,37 |
| 2004 | 942.197 | 3.346.473 | 4.385.875 | 1.855.516 | 962.818 | 11.492.879 | 5,30 |
| 2005 | 972.951 | 3.283.995 | 4.395.805 | 1.836.257 | 940.124 | 11.429.132 | 5,27 |
| 2006 | 1.003.527 | 3.212.602 | 4.333.042 | 1.845.696 | 917.637 | 11.312.504 | 5,22 |
| 2007 | 1.000.029 | 3.222.215 | 4.371.082 | 1.842.457 | 894.313 | 11.330.096 | 5,23 |
| 2008 | 950.998 | 3.019.461 | 4.089.204 | 1.813.992 | 869.948 | 10.743.603 | 4,96 |
| 2009 | 997.682 | 3.137.365 | 4.220.022 | 1.889.472 | 884.268 | 11.128.809 | 5,14 |
| 2010 | 1.016.080 | 3.213.591 | 4.335.729 | 1.892.683 | 899.882 | 11.357.965 | 5,24 |
| 2011 | 1.007.000 | 3.169.210 | 4.373.693 | 1.863.727 | 867.941 | 11.281.571 | 5,21 |
| 2012 | 979.300 | 3.047.327 | 4.324.522 | 1.890.273 | 851.167 | 11.092.589 | 5,12 |
| 2013 | 1.007.895 | 3.054.651 | 4.340.754 | 1.908.089 | 885.771 | 11.197.160 | 5,17 |
| 2014 | 988.113 | 3.060.258 | 4.444.402 | 1.954.768 | 872.746 | 11.320.287 | 5,22 |
| 2015 | 960.569 | 3.076.221 | 4.481.543 | 1.984.095 | 875.288 | 11.377.716 | 5,25 |
| 2016 | 949.481 | 3.022.867 | 4.440.396 | 2.013.095 | 871.229 | 11.297.068 | 5,21 |
| 2017 | 975.629 | 3.068.061 | 4.495.397 | 2.049.546 | 881.228 | 11.469.861 | 5,29 |
| 2018 | 1.003.080 | 3.178.581 | 4.636.902 | 2.098.381 | 899.697 | 11.816.641 | 5,45 |
| Total (%) | 18.423.724 (8,50) | 61.222.172 (28,25) | 83.448.241 (38,51) | 36.519.769 (16,85) | 17.076.202 (7,88) | 216.690.108 (100,00) | 100,00 |

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Apêndice 2- Internações por Doenças do aparelho respiratório segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/Região | Norte | Nordeste | Sudeste | Sul | Centro-Oeste | Total | % |
|------------|---------|----------|---------|---------|--------------|-----------|------|
| 2000 | 131.757 | 644.658 | 600.130 | 392.839 | 167.060 | 1.936.444 | 6,89 |
| 2001 | 130.256 | 576.375 | 580.890 | 379.439 | 167.943 | 1.834.903 | 6,53 |
| 2002 | 130.242 | 571.642 | 577.503 | 374.752 | 166.494 | 1.820.633 | 6,47 |
| 2003 | 134.342 | 523.634 | 574.249 | 358.263 | 156.197 | 1.746.685 | 6,21 |
| 2004 | 139.835 | 513.559 | 556.941 | 343.649 | 160.012 | 1.713.996 | 6,10 |
| 2005 | 136.042 | 457.231 | 516.554 | 312.883 | 143.033 | 1.565.743 | 5,57 |
| 2006 | 132.107 | 426.759 | 525.170 | 316.660 | 140.417 | 1.541.113 | 5,48 |
| 2007 | 144.251 | 435.215 | 517.921 | 314.937 | 137.971 | 1.550.295 | 5,51 |
| 2008 | 122.970 | 382.333 | 473.859 | 283.851 | 123.693 | 1.386.706 | 4,93 |
| 2009 | 143.168 | 432.577 | 509.894 | 314.456 | 134.858 | 1.534.953 | 5,46 |
| 2010 | 137.519 | 396.395 | 494.669 | 300.990 | 122.932 | 1.452.505 | 5,17 |
| 2011 | 137.312 | 400.374 | 483.398 | 284.059 | 114.834 | 1.419.977 | 5,05 |
| 2012 | 125.346 | 341.751 | 466.147 | 276.175 | 105.947 | 1.315.366 | 4,68 |

| | | | | | | | |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-------|
| 2013 | 127.963 | 343.313 | 460.995 | 274.861 | 109.305 | 1.316.437 | 4,68 |
| 2014 | 117.797 | 326.833 | 443.882 | 258.846 | 100.577 | 1.247.935 | 4,44 |
| 2015 | 103.918 | 324.150 | 440.637 | 252.415 | 96.516 | 1.217.636 | 4,33 |
| 2016 | 94.258 | 277.729 | 434.615 | 260.054 | 91.185 | 1.157.841 | 4,12 |
| 2017 | 104.151 | 306.616 | 430.999 | 248.916 | 91.766 | 1.182.448 | 4,21 |
| 2018 | 103.175 | 304.448 | 433.975 | 247.595 | 88.619 | 1.177.812 | 4,19 |
| Total | 2.396.409 | 7.985.592 | 9.522.428 | 5.795.640 | 2.419.359 | 28.119.428 | 100,0 |
| (%) | (8,52) | (28,40) | (33,86) | (20,61) | (8,60) | (100,00) | 0 |

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Apêndice 3- Internações por Doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/ Região | Norte | Nordeste | Sudeste | Sul | Centro- Oeste | Total | % |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------|-------|
| 2000 | 55.186 | 241.628 | 230.762 | 108.466 | 61.978 | 698.020 | 7,25 |
| 2001 | 54.184 | 226.112 | 218.171 | 104.304 | 60.350 | 663.121 | 6,88 |
| 2002 | 57.696 | 227.799 | 219.696 | 115.954 | 59.570 | 680.715 | 7,07 |
| 2003 | 64.582 | 215.399 | 223.046 | 118.057 | 58.526 | 679.610 | 7,05 |
| 2004 | 65.472 | 196.735 | 206.317 | 106.879 | 55.494 | 630.897 | 6,55 |
| 2005 | 63.843 | 181.887 | 185.153 | 92.539 | 51.068 | 574.490 | 5,96 |
| 2006 | 64.070 | 164.770 | 185.468 | 91.153 | 48.791 | 554.252 | 5,75 |
| 2007 | 69.747 | 176.887 | 180.422 | 90.046 | 48.033 | 565.135 | 5,87 |
| 2008 | 56.487 | 148.127 | 166.864 | 77.987 | 42.170 | 491.635 | 5,10 |
| 2009 | 64.165 | 164.618 | 168.219 | 80.565 | 45.284 | 522.851 | 5,43 |
| 2010 | 61.255 | 146.412 | 161.127 | 77.276 | 39.514 | 485.584 | 5,04 |
| 2011 | 61.037 | 143.794 | 146.949 | 68.531 | 35.860 | 456.171 | 4,73 |
| 2012 | 54.495 | 117.182 | 147.339 | 70.985 | 33.397 | 423.398 | 4,39 |
| 2013 | 54.325 | 118.207 | 140.013 | 66.726 | 35.049 | 414.320 | 4,30 |
| 2014 | 48.729 | 106.953 | 132.653 | 62.596 | 30.485 | 381.416 | 3,96 |
| 2015 | 42.557 | 105.264 | 132.340 | 60.511 | 29.665 | 370.337 | 3,84 |
| 2016 | 38.225 | 87.764 | 125.940 | 60.986 | 26.550 | 339.465 | 3,52 |
| 2017 | 42.470 | 100.053 | 124.803 | 57.260 | 27.177 | 351.763 | 3,65 |
| 2018 | 42.324 | 97.065 | 128.511 | 56.755 | 26.540 | 351.195 | 3,65 |
| Total | 1.060.849 | 2.966.656 | 3.223.793 | 1.567.576 | 815.501 (8,46) | 9.634.375 | 100,0 |
| (%) | (11,01) | (30,79) | (33,46) | (16,27) | | (100,00) | 0 |

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Apêndice 4- Internações por Influenza e Pneumonia segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/ Região | Norte | Nordeste | Sudeste | Sul | Centro- Oeste | Total | % |
|----------------|--------|----------|---------|---------|------------------|---------|------|
| 2000 | 69.143 | 358.093 | 291.311 | 152.597 | 80.983 | 952.127 | 6,53 |
| 2001 | 71.253 | 308.957 | 288.858 | 148.644 | 83.027 | 900.739 | 6,18 |
| 2002 | 69.983 | 279.617 | 282.301 | 152.644 | 80.562 | 865.107 | 5,94 |
| 2003 | 75.703 | 270.193 | 295.836 | 153.700 | 75.963 | 871.395 | 5,98 |
| 2004 | 79.940 | 264.699 | 287.360 | 149.424 | 79.980 | 861.403 | 5,91 |

| | | | | | | | |
|-----------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|------------------------|--------|
| 2005 | 77.228 | 233.620 | 259.946 | 132.246 | 68.863 | 771.903 | 5,30 |
| 2006 | 75.690 | 216.710 | 271.896 | 136.052 | 70.174 | 770.522 | 5,29 |
| 2007 | 82.800 | 219.168 | 262.924 | 132.604 | 69.303 | 766.799 | 5,26 |
| 2008 | 72.115 | 202.558 | 256.335 | 126.774 | 65.442 | 723.224 | 4,96 |
| 2009 | 81.869 | 237.836 | 296.929 | 159.471 | 75.114 | 851.219 | 5,84 |
| 2010 | 77.660 | 211.327 | 282.056 | 149.925 | 68.399 | 789.367 | 5,42 |
| 2011 | 79.380 | 212.834 | 264.197 | 140.814 | 62.194 | 759.419 | 5,21 |
| 2012 | 72.795 | 181.833 | 257.686 | 138.212 | 57.899 | 708.425 | 4,86 |
| 2013 | 74.603 | 186.498 | 259.478 | 139.221 | 62.322 | 722.122 | 4,96 |
| 2014 | 69.918 | 178.090 | 246.100 | 128.294 | 58.504 | 680.906 | 4,67 |
| 2015 | 60.996 | 175.539 | 236.853 | 125.761 | 55.608 | 654.757 | 4,49 |
| 2016 | 53.333 | 147.436 | 244.535 | 135.789 | 52.406 | 633.499 | 4,35 |
| 2017 | 61.113 | 166.581 | 237.080 | 128.425 | 51.275 | 644.474 | 4,42 |
| 2018 | 61.888 | 169.670 | 235.878 | 127.341 | 50.891 | 645.668 | 4,43 |
| Total (%) | 1.367.410 (9,38) | 4.221.259 (28,97) | 5.057.559 (34,70) | 2.657.938 (18,24) | 1.268.909 (8,71) | 14.573.075 (100,00) | 100,00 |

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Apêndice 5- Internações por Influenza e Pneumonia em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/ Região | Norte | Nordeste | Sudeste | Sul | Centro- Oeste | Total | % |
|----------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|------|
| 2000 | 35.888 | 156.682 | 140.095 | 62.539 | 39.840 | 435.044 | 7,45 |
| 2003 | 43.538 | 132.708 | 139.841 | 74.051 | 37.729 | 427.867 | 7,32 |
| 2001 | 35.812 | 143.813 | 134.683 | 59.375 | 39.406 | 413.089 | 7,07 |
| 2002 | 37.518 | 133.237 | 130.729 | 70.618 | 38.251 | 410.353 | 7,02 |
| 2004 | 43.645 | 118.734 | 126.954 | 65.078 | 36.689 | 391.100 | 6,69 |
| 2005 | 42.330 | 108.701 | 113.412 | 55.065 | 32.373 | 351.881 | 6,02 |
| 2006 | 43.753 | 97.418 | 116.529 | 54.616 | 31.757 | 344.073 | 5,89 |
| 2007 | 47.113 | 103.639 | 109.305 | 51.967 | 31.102 | 343.126 | 5,87 |
| 2009 | 41.776 | 104.109 | 109.707 | 48.205 | 30.530 | 334.327 | 5,72 |
| 2008 | 37.992 | 91.994 | 104.543 | 44.743 | 28.454 | 307.726 | 5,27 |
| 2010 | 38.685 | 90.446 | 101.384 | 45.255 | 26.152 | 301.922 | 5,17 |
| 2011 | 39.511 | 86.856 | 86.301 | 38.374 | 23.146 | 274.188 | 4,69 |
| 2012 | 34.750 | 69.230 | 85.596 | 39.674 | 20.633 | 249.883 | 4,28 |
| 2013 | 34.678 | 69.919 | 80.575 | 36.998 | 21.368 | 243.538 | 4,17 |
| 2014 | 31.771 | 63.136 | 76.132 | 33.437 | 19.685 | 224.161 | 3,84 |
| 2015 | 27.054 | 61.868 | 71.854 | 31.606 | 18.162 | 210.544 | 3,60 |
| 2017 | 26.068 | 56.204 | 66.421 | 29.575 | 15.603 | 193.871 | 3,32 |
| 2016 | 22.781 | 50.373 | 71.618 | 32.877 | 16.159 | 193.808 | 3,32 |
| 2018 | 26.448 | 54.921 | 66.363 | 28.996 | 15.611 | 192.339 | 3,29 |
| Total (%) | 691.111 (11,83) | 1.793.988 (30,70) | 1.932.042 (33,07) | 903.049 (15,46) | 522.650 (8,95) | 5.842.840 (100,00) | 100 |

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Apêndice 6- Internações por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/Região | Norte | Nordeste | Sudeste | Sul | Centro-Oeste | Total | % |
|------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|--------|
| 2000 | 19.896 | 84.210 | 144.738 | 139.884 | 30.014 | 418.742 | 7,37 |
| 2001 | 19.457 | 77.622 | 135.527 | 133.138 | 31.032 | 396.776 | 6,98 |
| 2002 | 19.876 | 85.061 | 135.342 | 128.888 | 30.379 | 399.546 | 7,03 |
| 2003 | 19.538 | 70.105 | 127.430 | 114.197 | 28.166 | 359.436 | 6,32 |
| 2004 | 19.893 | 66.676 | 122.162 | 106.387 | 29.067 | 344.185 | 6,05 |
| 2005 | 18.740 | 58.455 | 117.305 | 99.577 | 27.105 | 321.182 | 5,65 |
| 2006 | 19.952 | 50.398 | 115.553 | 100.112 | 26.146 | 312.161 | 5,49 |
| 2007 | 21.881 | 53.616 | 115.681 | 99.274 | 25.551 | 316.003 | 5,56 |
| 2008 | 18.027 | 50.565 | 91.168 | 83.915 | 21.286 | 264.961 | 4,66 |
| 2009 | 19.597 | 54.640 | 93.490 | 82.606 | 21.916 | 272.249 | 4,79 |
| 2010 | 18.746 | 53.642 | 92.777 | 80.698 | 21.581 | 267.444 | 4,70 |
| 2011 | 17.267 | 57.661 | 94.456 | 76.913 | 21.682 | 267.979 | 4,71 |
| 2012 | 15.986 | 54.620 | 89.953 | 70.994 | 19.715 | 251.268 | 4,42 |
| 2013 | 15.826 | 56.270 | 90.096 | 73.835 | 19.105 | 255.132 | 4,49 |
| 2014 | 14.813 | 56.313 | 89.986 | 70.734 | 18.005 | 249.851 | 4,40 |
| 2015 | 14.564 | 58.285 | 94.061 | 68.990 | 17.843 | 253.743 | 4,46 |
| 2016 | 13.911 | 55.097 | 89.705 | 68.715 | 17.456 | 244.884 | 4,31 |
| 2017 | 14.867 | 59.009 | 90.234 | 66.392 | 17.894 | 248.396 | 4,37 |
| 2018 | 14.495 | 56.245 | 88.992 | 64.458 | 16.762 | 240.952 | 4,24 |
| Total (%) | 337.332 (5,93) | 1.158.490 (20,38) | 2.018.656 (35,51) | 1.729.707 (30,33) | 440.705 (7,75) | 5.684.890 (100,00) | 100,00 |

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Apêndice 7- Internações por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/Região | Norte | Nordeste | Sudeste | Sul | Centro-Oeste | Total | % |
|------------|-------|----------|---------|-------|--------------|--------|------|
| 2000 | 2.233 | 13.154 | 15.403 | 4.978 | 2.329 | 38.097 | 6,60 |
| 2001 | 2.388 | 11.423 | 12.665 | 4.775 | 2.358 | 33.609 | 5,82 |
| 2002 | 3.641 | 13.905 | 13.289 | 7.760 | 2.348 | 40.943 | 7,09 |
| 2003 | 3.884 | 10.652 | 11.305 | 6.401 | 2.030 | 34.272 | 5,94 |
| 2004 | 3.810 | 9.026 | 10.592 | 6.041 | 2.156 | 31.625 | 5,48 |
| 2005 | 2.957 | 7.803 | 9.591 | 5.297 | 2.342 | 27.990 | 4,85 |
| 2006 | 3.183 | 5.778 | 9.253 | 5.583 | 2.189 | 25.986 | 4,50 |
| 2007 | 3.715 | 6.363 | 9.465 | 5.235 | 2.111 | 26.889 | 4,66 |
| 2008 | 3.653 | 7.196 | 8.300 | 6.004 | 2.356 | 27.509 | 4,76 |
| 2009 | 3.565 | 8.421 | 9.531 | 5.686 | 2.992 | 30.195 | 5,23 |
| 2010 | 3.547 | 8.369 | 9.508 | 5.639 | 2.839 | 29.902 | 5,18 |
| 2011 | 3.021 | 8.955 | 9.372 | 5.094 | 2.381 | 28.823 | 4,99 |
| 2012 | 2.828 | 8.341 | 9.714 | 5.569 | 2.460 | 28.912 | 5,01 |
| 2013 | 2.444 | 8.660 | 10.441 | 5.735 | 2.637 | 29.917 | 5,18 |
| 2014 | 2.382 | 8.166 | 10.077 | 5.680 | 2.210 | 28.515 | 4,94 |
| 2015 | 2.257 | 8.327 | 11.497 | 5.567 | 2.145 | 29.793 | 5,16 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------|---------|---------|---------|--------|----------|--------|
| 2016 | 2.293 | 7.530 | 9.677 | 5.580 | 2.128 | 27.208 | 4,71 |
| 2017 | 2.293 | 9.052 | 10.004 | 5.139 | 2.085 | 28.573 | 4,95 |
| 2018 | 2.573 | 8.723 | 10.436 | 4.892 | 1.978 | 28.602 | 4,95 |
| | 56.667 | 169.844 | 200.120 | 106.655 | 44.074 | 577.360 | |
| Total (%) | (9,81) | (29,42) | (34,66) | (18,47) | (7,63) | (100,00) | 100,00 |

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Apêndice 8- Óbitos por todas as causas segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ani/Região | Região Norte | Região Nordeste | Região Sudeste | Região Sul | Região Centro-Oeste | Total | % |
|------------|--------------|-----------------|----------------|------------|---------------------|------------|--------|
| 2000 | 47.561 | 228.410 | 463.948 | 152.476 | 54.291 | 946.686 | 4,44 |
| 2001 | 50.670 | 238.256 | 465.471 | 151.629 | 55.466 | 961.492 | 4,51 |
| 2002 | 50.330 | 248.980 | 470.221 | 154.987 | 58.289 | 982.807 | 4,61 |
| 2003 | 52.787 | 253.019 | 479.735 | 157.625 | 59.174 | 1.002.340 | 4,70 |
| 2004 | 54.274 | 256.614 | 487.492 | 163.070 | 62.623 | 1.024.073 | 4,81 |
| 2005 | 54.857 | 254.544 | 475.801 | 159.922 | 61.703 | 1.006.827 | 4,72 |
| 2006 | 55.872 | 256.139 | 493.850 | 163.388 | 62.442 | 1.031.691 | 4,84 |
| 2007 | 56.731 | 262.193 | 495.877 | 169.004 | 64.019 | 1.047.824 | 4,92 |
| 2008 | 60.967 | 273.873 | 504.984 | 169.646 | 67.537 | 1.077.007 | 5,05 |
| 2009 | 62.993 | 280.476 | 515.214 | 175.573 | 68.832 | 1.103.088 | 5,18 |
| 2010 | 65.425 | 284.635 | 534.495 | 179.428 | 72.964 | 1.136.947 | 5,33 |
| 2011 | 67.789 | 301.596 | 541.518 | 184.658 | 74.937 | 1.170.498 | 5,49 |
| 2012 | 70.666 | 305.746 | 543.383 | 183.528 | 77.843 | 1.181.166 | 5,54 |
| 2013 | 71.595 | 316.415 | 554.513 | 189.231 | 78.720 | 1.210.474 | 5,68 |
| 2014 | 74.518 | 319.748 | 562.401 | 188.514 | 81.858 | 1.227.039 | 5,76 |
| 2015 | 77.944 | 337.713 | 573.965 | 191.172 | 83.381 | 1.264.175 | 5,93 |
| 2016 | 80.105 | 347.095 | 595.573 | 202.593 | 84.408 | 1.309.774 | 6,15 |
| 2017 | 82.983 | 352.045 | 593.692 | 197.793 | 86.150 | 1.312.663 | 6,16 |
| 2018 | 84.362 | 343.505 | 597.814 | 203.444 | 86.402 | 1.315.527 | 6,17 |
| Total | 1.222.429 | 5.461.002 | 9.949.947 | 3.337.681 | 1.341.039 | 21.312.098 | 100,00 |

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM

Apêndice 9- Óbitos por Doenças do aparelho respiratório segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/Região | Região Norte | Região Nordeste | Região Sudeste | Região Sul | Região Centro-Oeste | Total | % |
|------------|--------------|-----------------|----------------|------------|---------------------|---------|------|
| 2000 | 3.578 | 15.810 | 47.515 | 16.984 | 4.483 | 88.370 | 3,90 |
| 2001 | 4.139 | 16.243 | 48.026 | 16.993 | 4.887 | 90.288 | 3,98 |
| 2002 | 3.894 | 17.591 | 50.887 | 16.905 | 5.477 | 94.754 | 4,18 |
| 2003 | 4.175 | 17.869 | 52.865 | 17.380 | 5.367 | 97.656 | 4,31 |
| 2004 | 4.763 | 18.666 | 54.642 | 18.113 | 5.984 | 102.168 | 4,51 |
| 2005 | 4.836 | 19.319 | 50.000 | 17.288 | 5.954 | 97.397 | 4,30 |

| | | | | | | | |
|-------|---------|---------|-----------|---------|---------|-----------|--------|
| 2006 | 4.627 | 20.166 | 53.983 | 18.215 | 5.875 | 102.866 | 4,54 |
| 2007 | 4.968 | 20.836 | 53.674 | 18.685 | 6.335 | 104.498 | 4,61 |
| 2008 | 4.983 | 21.579 | 54.162 | 17.491 | 6.774 | 104.989 | 4,63 |
| 2009 | 5.509 | 23.535 | 58.481 | 19.897 | 7.117 | 114.539 | 5,05 |
| 2010 | 5.644 | 23.699 | 62.367 | 19.684 | 7.720 | 119.114 | 5,26 |
| 2011 | 5.825 | 26.854 | 64.410 | 21.564 | 8.040 | 126.693 | 5,59 |
| 2012 | 6.375 | 26.644 | 65.250 | 20.702 | 8.233 | 127.204 | 5,61 |
| 2013 | 6.871 | 29.858 | 69.402 | 23.032 | 8.669 | 137.832 | 6,08 |
| 2014 | 7.106 | 29.551 | 70.576 | 22.373 | 9.439 | 139.045 | 6,13 |
| 2015 | 7.585 | 34.541 | 74.601 | 23.128 | 9.686 | 149.541 | 6,60 |
| 2016 | 7.720 | 35.633 | 78.956 | 25.825 | 9.907 | 158.041 | 6,97 |
| 2017 | 8.052 | 36.149 | 77.599 | 23.814 | 10.006 | 155.620 | 6,87 |
| 2018 | 8.644 | 36.248 | 76.618 | 24.715 | 9.696 | 155.921 | 6,88 |
| Total | 109.294 | 470.791 | 1.164.014 | 382.788 | 139.649 | 2.266.536 | 100,00 |

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM

Apêndice 10- Óbitos por Doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/Região | Região Norte | Região Nordeste | Região Sudeste | Região Sul | Região Centro-Oeste | Total | % |
|------------|--------------|-----------------|----------------|------------|---------------------|--------|--------|
| 2000 | 765 | 2.259 | 2.613 | 772 | 384 | 6.793 | 9,12 |
| 2001 | 743 | 2.136 | 2.190 | 654 | 355 | 6.078 | 8,16 |
| 2002 | 681 | 2.009 | 1.937 | 527 | 346 | 5.500 | 7,38 |
| 2003 | 742 | 1.971 | 1.900 | 564 | 337 | 5.514 | 7,40 |
| 2004 | 737 | 1.755 | 1.641 | 488 | 406 | 5.027 | 6,75 |
| 2005 | 656 | 1.855 | 1.522 | 373 | 355 | 4.761 | 6,39 |
| 2006 | 662 | 1.598 | 1.476 | 356 | 314 | 4.406 | 5,91 |
| 2007 | 637 | 1.404 | 1.240 | 297 | 269 | 3.847 | 5,16 |
| 2008 | 586 | 1.276 | 1.152 | 285 | 285 | 3.584 | 4,81 |
| 2009 | 635 | 1.220 | 1.137 | 314 | 310 | 3.616 | 4,85 |
| 2010 | 579 | 978 | 1.031 | 210 | 246 | 3.044 | 4,08 |
| 2011 | 531 | 1.035 | 1.114 | 257 | 230 | 3.167 | 4,25 |
| 2012 | 536 | 905 | 1.136 | 284 | 204 | 3.065 | 4,11 |
| 2013 | 667 | 926 | 1.072 | 242 | 261 | 3.168 | 4,25 |
| 2014 | 590 | 872 | 955 | 218 | 234 | 2.869 | 3,85 |
| 2015 | 455 | 770 | 901 | 199 | 210 | 2.535 | 3,40 |
| 2016 | 483 | 734 | 1.045 | 238 | 189 | 2.689 | 3,61 |
| 2017 | 459 | 663 | 867 | 181 | 179 | 2.349 | 3,15 |
| 2018 | 454 | 751 | 926 | 187 | 193 | 2.511 | 3,37 |
| Total | 11.598 | 25.117 | 25.855 | 6.646 | 5.307 | 74.523 | 100,00 |

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM

Apêndice 11- Óbitos por Influenza e Pneumonia segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/Região | Região Norte | Região Nordeste | Região Sudeste | Região Sul | Região Centro-Oeste | Total | % |
|------------|--------------|-----------------|----------------|------------|---------------------|-----------|--------|
| 2000 | 1.348 | 4.871 | 17.761 | 4.100 | 1.481 | 29.561 | 2,88 |
| 2001 | 1.510 | 4.692 | 18.352 | 4.047 | 1.601 | 30.202 | 2,94 |
| 2002 | 1.476 | 5.079 | 20.226 | 4.084 | 1.964 | 32.829 | 3,20 |
| 2003 | 1.689 | 5.245 | 21.359 | 4.391 | 1.836 | 34.520 | 3,36 |
| 2004 | 2.063 | 5.608 | 23.040 | 4.713 | 2.183 | 37.607 | 3,66 |
| 2005 | 1.989 | 5.940 | 21.139 | 4.799 | 2.186 | 36.053 | 3,51 |
| 2006 | 1.969 | 7.064 | 25.543 | 5.586 | 2.340 | 42.502 | 4,14 |
| 2007 | 2.287 | 7.398 | 26.317 | 5.852 | 2.639 | 44.493 | 4,33 |
| 2008 | 2.221 | 7.931 | 26.842 | 5.761 | 2.836 | 45.591 | 4,44 |
| 2009 | 2.534 | 9.351 | 30.692 | 7.741 | 3.208 | 53.526 | 5,21 |
| 2010 | 2.542 | 9.310 | 32.687 | 7.343 | 3.456 | 55.338 | 5,39 |
| 2011 | 2.679 | 11.012 | 34.049 | 8.315 | 3.677 | 59.732 | 5,81 |
| 2012 | 3.177 | 11.270 | 35.360 | 8.106 | 3.836 | 61.749 | 6,01 |
| 2013 | 3.462 | 13.699 | 38.564 | 9.350 | 4.048 | 69.123 | 6,73 |
| 2014 | 3.638 | 13.582 | 40.093 | 9.523 | 4.464 | 71.300 | 6,94 |
| 2015 | 3.909 | 16.708 | 42.438 | 9.926 | 4.654 | 77.635 | 7,56 |
| 2016 | 4.024 | 17.715 | 45.856 | 11.681 | 4.821 | 84.097 | 8,19 |
| 2017 | 4.027 | 17.750 | 43.769 | 10.152 | 4.248 | 79.946 | 7,78 |
| 2018 | 4.585 | 18.147 | 43.737 | 10.771 | 4.200 | 81.440 | 7,93 |
| Total | 51.129 | 192.372 | 587.824 | 136.241 | 59.678 | 1.027.244 | 100,00 |

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM

Apêndice 12- Óbitos por Influenza e Pneumonia em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/Região | Região Norte | Região Nordeste | Região Sudeste | Região Sul | Região Centro-Oeste | Total | % |
|------------|--------------|-----------------|----------------|------------|---------------------|-------|------|
| 2000 | 526 | 1.452 | 1.662 | 450 | 262 | 4.352 | 8,92 |
| 2001 | 508 | 1.330 | 1.383 | 343 | 200 | 3.764 | 7,71 |
| 2002 | 485 | 1.207 | 1.232 | 281 | 232 | 3.437 | 7,04 |
| 2003 | 555 | 1.249 | 1.204 | 315 | 225 | 3.548 | 7,27 |
| 2004 | 550 | 1.144 | 1.089 | 285 | 271 | 3.339 | 6,84 |
| 2005 | 492 | 1.206 | 955 | 192 | 214 | 3.059 | 6,27 |
| 2006 | 498 | 1.098 | 991 | 201 | 206 | 2.994 | 6,13 |
| 2007 | 466 | 982 | 809 | 164 | 199 | 2.620 | 5,37 |
| 2008 | 445 | 867 | 748 | 155 | 196 | 2.411 | 4,94 |
| 2009 | 481 | 784 | 761 | 188 | 223 | 2.437 | 4,99 |
| 2010 | 408 | 629 | 645 | 115 | 182 | 1.979 | 4,06 |
| 2011 | 420 | 723 | 676 | 148 | 156 | 2.123 | 4,35 |
| 2012 | 417 | 596 | 714 | 160 | 148 | 2.035 | 4,17 |

| | | | | | | | |
|-------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|
| 2013 | 523 | 648 | 682 | 130 | 173 | 2.156 | 4,42 |
| 2014 | 466 | 602 | 615 | 117 | 157 | 1.957 | 4,01 |
| 2015 | 360 | 511 | 545 | 104 | 146 | 1.666 | 3,41 |
| 2016 | 363 | 508 | 691 | 141 | 117 | 1.820 | 3,73 |
| 2017 | 344 | 434 | 515 | 96 | 103 | 1.492 | 3,06 |
| 2018 | 344 | 527 | 511 | 107 | 125 | 1.614 | 3,31 |
| Total | 8.651 | 16.497 | 16.428 | 3.692 | 3.535 | 48.803 | 100,00 |

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM

Apêndice 13- Óbitos por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Ano/Região | Região Norte | Região Nordeste | Região Sudeste | Região Sul | Região Centro-Oeste | Total | % |
|------------|--------------|-----------------|----------------|------------|---------------------|-----------|--------|
| 2000 | 2.018 | 9.857 | 27.981 | 12.227 | 2.778 | 54.861 | 4,90 |
| 2001 | 2.388 | 10.435 | 27.984 | 12.317 | 3.062 | 56.186 | 5,02 |
| 2002 | 2.211 | 11.452 | 29.010 | 12.203 | 3.304 | 58.180 | 5,20 |
| 2003 | 2.288 | 11.497 | 29.803 | 12.359 | 3.330 | 59.277 | 5,30 |
| 2004 | 2.488 | 11.925 | 29.797 | 12.771 | 3.576 | 60.557 | 5,41 |
| 2005 | 2.628 | 12.135 | 27.160 | 11.915 | 3.546 | 57.384 | 5,13 |
| 2006 | 2.387 | 11.580 | 26.500 | 11.978 | 3.311 | 55.756 | 4,98 |
| 2007 | 2.435 | 12.016 | 25.623 | 12.141 | 3.471 | 55.686 | 4,98 |
| 2008 | 2.504 | 12.194 | 25.692 | 11.131 | 3.750 | 55.271 | 4,94 |
| 2009 | 2.715 | 12.824 | 26.158 | 11.569 | 3.707 | 56.973 | 5,09 |
| 2010 | 2.865 | 13.018 | 27.908 | 11.763 | 4.038 | 59.592 | 5,33 |
| 2011 | 2.928 | 14.563 | 28.677 | 12.637 | 4.141 | 62.946 | 5,63 |
| 2012 | 2.968 | 14.217 | 28.259 | 12.049 | 4.152 | 61.645 | 5,51 |
| 2013 | 3.129 | 14.979 | 29.188 | 13.107 | 4.390 | 64.793 | 5,79 |
| 2014 | 3.266 | 14.852 | 28.969 | 12.326 | 4.754 | 64.167 | 5,74 |
| 2015 | 3.434 | 16.712 | 30.574 | 12.652 | 4.800 | 68.172 | 6,09 |
| 2016 | 3.443 | 16.817 | 31.519 | 13.569 | 4.852 | 70.200 | 6,27 |
| 2017 | 3.761 | 17.168 | 32.080 | 13.047 | 5.516 | 71.572 | 6,40 |
| 2018 | 1.321 | 8.725 | 11.612 | 2.869 | 1.039 | 25.566 | 2,29 |
| Total | 51.177 | 246.966 | 524.494 | 224.630 | 71.517 | 1.118.784 | 100,00 |

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM

Apêndice 14- Óbitos por bronquite, enfisema e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas e outras doenças do aparelho respiratório em menores de cinco anos segundo Região e ano do processamento. Brasil, 2000 a 2018

| Região/Unidade da Federação | Região Norte | Região Nordeste | Região Sudeste | Região Sul | Região Centro-Oeste | Total | % |
|------------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|---------------|---------------|
| 2000 | 180 | 630 | 704 | 226 | 95 | 1.835 | 10,53 |
| 2001 | 191 | 627 | 593 | 220 | 133 | 1.764 | 10,12 |
| 2002 | 150 | 621 | 526 | 165 | 97 | 1.559 | 8,95 |
| 2003 | 151 | 538 | 492 | 144 | 89 | 1.414 | 8,12 |
| 2004 | 144 | 464 | 365 | 103 | 105 | 1.181 | 6,78 |
| 2005 | 126 | 480 | 371 | 110 | 111 | 1.198 | 6,88 |
| 2006 | 115 | 363 | 277 | 84 | 76 | 915 | 5,25 |
| 2007 | 127 | 283 | 260 | 71 | 43 | 784 | 4,50 |
| 2008 | 94 | 283 | 241 | 74 | 68 | 760 | 4,36 |
| 2009 | 109 | 287 | 229 | 72 | 58 | 755 | 4,33 |
| 2010 | 123 | 249 | 224 | 61 | 48 | 705 | 4,05 |
| 2011 | 78 | 207 | 249 | 54 | 53 | 641 | 3,68 |
| 2012 | 89 | 214 | 235 | 64 | 34 | 636 | 3,65 |
| 2013 | 91 | 205 | 207 | 66 | 56 | 625 | 3,59 |
| 2014 | 89 | 181 | 194 | 54 | 55 | 573 | 3,29 |
| 2015 | 63 | 191 | 195 | 50 | 41 | 540 | 3,10 |
| 2016 | 85 | 164 | 201 | 51 | 55 | 556 | 3,19 |
| 2017 | 67 | 157 | 182 | 36 | 53 | 495 | 2,84 |
| 2018 | 66 | 150 | 193 | 33 | 45 | 487 | 2,80 |
| Total | 2.138 | 6.294 | 5.938 | 1.738 | 1.315 | 17.423 | 100,00 |

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM

Apêndice 15- Cobertura vacinal contra influenza em menores de cinco anos segundo Região e ano. Brasil, 2014 a 2018

| Estado | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Rondônia | 89,18 | 88,59 | 92,5 | 82,21 | 85,88 |
| Acre | 70,63 | 71,06 | 75,43 | 70,72 | 68,13 |
| Amazonas | 92,59 | 85,71 | 89,22 | 90,11 | 85,11 |
| Roraima | 81,57 | 76,73 | 82,25 | 74,99 | 73,41 |
| Para | 83,6 | 85,36 | 83,68 | 78,46 | 83,82 |
| Amapá | 73,64 | 92,79 | 90,30 | 97,30 | 97,26 |
| Tocantins | 84,81 | 87,76 | 85,24 | 83,58 | 86,01 |
| Norte - total | 85,15 | 85,24 | 85,52 | 82,48 | 82,80 |
| Maranhão | 84,10 | 86,62 | 87,14 | 87,68 | 86,86 |
| Piauí | 86,89 | 88,59 | 80,80 | 80,52 | 79,12 |
| Ceara | 84,47 | 79,75 | 88,35 | 83,11 | 88,45 |
| Rio Grande do Norte | 76,79 | 82,92 | 80,85 | 76,38 | 79,4 |
| Paraíba | 86,71 | 83,57 | 84,07 | 82,13 | 86,33 |
| Pernambuco | 89,02 | 82,65 | 87,56 | 85,77 | 89,79 |

| | | | | | |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Alagoas | 84,21 | 87,23 | 83,76 | 84,94 | 84,95 |
| Sergipe | 86,89 | 83,44 | 85,94 | 78,54 | 83,72 |
| Bahia | 81,31 | 81,56 | 85,97 | 75,31 | 80,11 |
| Nordeste - total | 84,3 | 83,27 | 84,94 | 81,60 | 84,30 |
| Minas gerais | 87,25 | 87,72 | 86,92 | 81,85 | 83,53 |
| Espírito Santo | 91,51 | 91,46 | 103,84 | 82,82 | 86,89 |
| Rio de Janeiro | 77,41 | 79,23 | 89,60 | 67,80 | 58,79 |
| São Paulo | 83,17 | 79,25 | 91,05 | 70,00 | 66,64 |
| Sudeste - total | 83,44 | 81,86 | 92,85 | 75,62 | 73,96 |
| Paraná | 90,71 | 88,15 | 89,49 | 81,47 | 77,71 |
| Santa Catarina | 87,48 | 86,71 | 91,5 | 78,75 | 76,64 |
| Rio Grande do Sul | 80,34 | 76,99 | 85,32 | 72,01 | 66,87 |
| Sul - total | 86,17 | 83,73 | 88,77 | 77,41 | 73,74 |
| Mato Grosso do Sul | 82,99 | 86,43 | 87,98 | 76,1 | 84,53 |
| Mato grosso | 83,19 | 82,16 | 84,71 | 78,92 | 85,3 |
| Goiás | 86,41 | 85,70 | 88,50 | 81,70 | 93,35 |
| Distrito federal | 86,80 | 78,07 | 89,83 | 66,15 | 73,69 |
| Centro-oeste - total | 85,14 | 83,63 | 87,76 | 75,72 | 84,22 |
| Total | 84,37 | 83,04 | 88,07 | 77,53 | 77,77 |

Fonte: MS/SVS/PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI)

Apêndice 16- Taxa de Cobertura de Planos de Saúde por ano e UF. Brasil, 2000 a 2018

| Mês/Ano | Norte | Nordeste | Sudeste | Sul | Centro Oeste | Total |
|---------|-------|----------|---------|------|--------------|-------|
| Dez/00 | 3,6 | 6,1 | 29,0 | 12,6 | 8,4 | 15,7 |
| Dez/01 | 3,6 | 5,3 | 28,4 | 12,4 | 8,5 | 15,2 |
| Dez/02 | 3,3 | 5,3 | 26,6 | 12,1 | 8,8 | 14,5 |
| Dez/03 | 4,0 | 5,3 | 24,6 | 12,1 | 8,6 | 13,8 |
| Dez/04 | 4,3 | 5,5 | 24,3 | 12,8 | 9,1 | 13,9 |
| Dez/05 | 4,4 | 5,8 | 24,4 | 13,0 | 8,7 | 14,0 |
| Dez/06 | 4,9 | 5,9 | 25,1 | 13,6 | 9,1 | 14,4 |
| Dez/07 | 6,7 | 6,9 | 28,2 | 17,1 | 10,5 | 16,7 |
| Dez/08 | 7,7 | 7,5 | 30,5 | 19,1 | 11,2 | 18,0 |
| Dez/09 | 8,1 | 8,2 | 31,8 | 20,9 | 12,0 | 19,0 |
| Dez/10 | 9,0 | 10,6 | 38,6 | 24,6 | 14,5 | 23,0 |
| Dez/11 | 9,4 | 11,7 | 39,1 | 25,3 | 16,1 | 23,8 |
| Dez/12 | 9,5 | 11,5 | 39,5 | 25,3 | 17,3 | 24,0 |
| Dez/13 | 10,2 | 12,4 | 41,0 | 26,3 | 19,4 | 25,2 |
| Dez/14 | 10,8 | 13,1 | 41,5 | 27,8 | 21,8 | 26,0 |
| Dez/15 | 10,6 | 13,4 | 41,1 | 28,3 | 23,5 | 26,2 |
| Dez/16 | 10,0 | 13,3 | 39,4 | 28,1 | 24,0 | 25,4 |
| Dez/17 | 9,6 | 13,0 | 38,4 | 28,0 | 23,7 | 24,9 |
| Dez/18 | 9,3 | 13,1 | 38,3 | 28,1 | 23,2 | 24,9 |

Fonte: SIB/ANS/MS - 07/2020 e População - DATASUS/MS

ANEXOS

Anexo 1- Carta de aprovação da Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto de Medicina Tropical



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO
 Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470
 CEP 05403-000 - São Paulo - Brasil - e-mail: cpq-imt@usp.br
 Telefones: (55) 11-3061-8650, FAX (55) 11-3064-5132



São Paulo, 14 de Dezembro de 2016

Ilmo(a)

Dr(a). Prof. Dr. Expedito José de Albuquerque Luna
 (aos cuidados de Érika Valeska Rossetto)

A Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, tomou ciência do projeto classificado sob o número CPE-IMT 000322 e intitulado '**Efetividade da vacinação contra a influenza em crianças menores de cinco anos. Brasil, 2000-2016**'. O projeto deverá ser enviado ao Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para aprovação final.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb
Presidente da Comissão de Pesquisa e Ética do IMT-USP

Anexo 2- Parecer do CEP da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efetividade da vacinação contra a influenza em crianças menores de cinco anos. Brasil, 2000-2016

Pesquisador: Enka Valeska Rossetto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63282716.5.0000.0065

Instituição Proponente: INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.909.863

Apresentação do Projeto:

O presente projeto encontra-se bem elaborado e organizado, tendo como objetivo geral avaliar a efetividade da vacina contra a influenza em menores de cinco anos e, especificamente, estimar a mortalidade atribuível à influenza neste grupo.

Para tanto será desenvolvido um estudo ecológico de séries temporais, utilizando-se dados secundários, dos anos de 2000 a 2016. A população do estudo será de crianças de até cinco anos notificados como casos de influenza por novo subtipo viral e internações e óbitos relacionados à influenza, durante o período de 2000 a 2016.

Serão utilizados os dados registrados nas bases nacionais do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Os dados virológicos serão provenientes do FluNet. Inicialmente, será realizada a análise descritiva das características socio-demográficas, com distribuição temporal, espacial e por pessoa da população do estudo. Para o SIH/SUS e SIM, serão selecionados os registros por causas relacionadas à influenza.

Para identificar surtos e estimar a mortalidade especificamente atribuível à influenza, será utilizado o método originalmente descrito por Serfling, sendo este o modelo clássico de análise da

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Continuação do Parecer: 1.909.863

incidência de gripe.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral desta pesquisa é avaliar a efetividade da vacina contra a influenza em menores de cinco anos e o seu impacto na morbidade e mortalidade decorrentes das causas relacionadas à influenza.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A presente pesquisa oferece riscos mínimos para o sujeito por se tratar de uso de dados secundários, não identificáveis, disponibilizados de forma pública pelo Ministério da Saúde.

Em relação aos benefícios, serão verificadas a efetividade e o impacto da vacinação contra influenza em menores de cinco anos, considerando-se a redução da mortalidade atribuível aos surtos da doença nas regiões do País.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de doutorado que aborda tema extremamente relevante, tendo como objetivo avaliar a efetividade da vacina contra a influenza em menores de cinco anos e, especificamente, estimar a mortalidade atribuível à influenza neste grupo.

Para tanto será desenvolvido um estudo ecológico de séries temporais, utilizando-se dados secundários, dos anos de 2000 a 2016, registrados nas bases nacionais do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), sendo os dados virológicos provenientes do FluNet.

Inicialmente será realizada a análise descritiva das características socio-demográficas, com distribuição temporal, espacial e por pessoa da população do estudo.

Para identificar surtos e estimar a mortalidade especificamente atribuível à influenza, será utilizado o modelo clássico de análise da incidência de gripe (método descrito por Serfling).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita-se dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois não serão utilizados dados pessoais, que envolvam a anuência de sujeitos. No presente estudo serão utilizados exclusivamente dados secundários, disponibilizados de forma pública, sem nenhuma identificação do sujeito, provenientes dos sistemas de informação do Ministério da Saúde. Também não será necessário solicitar nenhuma base de dados, pois todos os dados estarão disponíveis de forma pública na internet.

| |
|---|
| Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36 |
| Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903 |
| UF: SP Município: SAO PAULO |
| Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br |

Continuação do Parecer: 1.909.863

Foi apresentada carta de aprovação da Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto de Medicina Tropical da USP, onde o projeto será desenvolvido.

Recomendações:

Considero o projeto aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada a declarar.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_845773.pdf | 23/12/2016 11:04:10 | | Aceito |
| Outros | Cadastro_Projeto_Rossetto_EV.pdf | 23/12/2016 11:03:45 | Erika Valeska Rossetto | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaDeRosto.pdf | 20/12/2016 13:05:08 | Erika Valeska Rossetto | Aceito |
| Outros | Carta_Aprovacao_CEP_IMT.pdf | 20/12/2016 13:04:05 | Erika Valeska Rossetto | Aceito |
| Outros | Parecer_CEP_IMT.pdf | 18/12/2016 17:06:40 | Erika Valeska Rossetto | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_DTR_Rossetto_CEP.pdf | 18/12/2016 17:02:56 | Erika Valeska Rossetto | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Justificativa_ausencia_TCLE.pdf | 18/12/2016 17:02:21 | Erika Valeska Rossetto | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Fevereiro de 2017

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

| |
|---|
| <p>Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br</p> |
|---|