

**Vera Lúcia Gattás**

**Avaliação da efetividade da vacina contra influenza em escolares.  
São Paulo - SP, 2009**

Tese apresentada ao Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional  
Orientador: Prof. Dr. Expedito José de A. Luna

São Paulo  
2012

Ficha catalográfica  
Preparada pela Biblioteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da  
Universidade de São Paulo  
© Reprodução autorizada pelo autor

Gattás, Vera Lúcia

Avaliação da efetividade da vacina contra influenza em escolares.  
São Paulo - SP, 2009 / Vera Lúcia Gattás. – São Paulo, 2012.

Tese (Doutorado) – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo  
da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em  
Ciências.

Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional

Orientador: Expedito José de Albuquerque Luna



## RELATÓRIO DE DEFESA

Aluno: 99131 - 2003981 - 1 / Página 1 de 1

Relatório de defesa pública de Tese do(a) Senhor(a) Vera Lucia Gattas no Programa: Medicina Tropical, do(a) Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo.

Aos 26 dias do mês de outubro de 2012, no(a) realizou-se a Defesa da Tese do(a) Senhor(a) Vera Lucia Gattas, apresentada para a obtenção do título de Doutora intitulada:

"Avaliação da efetividade da vacina contra influenza em escolares do município de São Paulo, 2009"

Após declarada aberta a sessão, o(a) Sr(a) Presidente passa a palavra ao candidato para exposição e a seguir aos examinadores para as devidas arguições que se desenvolvem nos termos regimentais. Em seguida, a Comissão Julgadora proclama o resultado:

Nome dos Participantes da Banca	Função	Sigla da CPG	Resultado
Exedito José de Albuquerque Luna	Presidente	IMT - USP	<u>Aprovada</u>
Alexander Roberto Precioso	Titular	Externo	<u>Aprovada</u>
Maria Regina Alves Cardoso	Titular	FSP - USP	<u>Aprovada</u>
Nancy Cristina Junqueira Bellei	Titular	UNIFESP - Externo	<u>Aprovada</u>
Eliseu Alves Waldman	Suplente	FSP - USP	<u>Aprovada</u>

Resultado Final: Aprovada

## Parecer da Comissão Julgadora \*

Eu, Eliziane F. Araújo, lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as). São Paulo, aos 26 dias do mês de outubro de 2012.

Alexander Roberto Precioso  
Alexander Roberto Precioso

Nancy Cristina Junqueira Bellei  
Nancy Cristina Junqueira Bellei

Maria Regina Alves Cardoso  
Maria Regina Alves Cardoso

Eliseu Alves Waldman  
Eliseu Alves Waldman

Exedito José de Albuquerque Luna  
Exedito José de Albuquerque Luna  
Presidente da Comissão Julgadora

\* Obs: Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.

A defesa foi homologada pela Comissão de Pós-Graduação em 01/11/2012 e, portanto, o(a) aluno(a) faz jus ao título de Doutora em Ciências obtido no Programa Medicina Tropical - Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional.

Thelma Suely Okay  
Profa. Dra. Thelma Suely Okay  
Presidente da Comissão de Pós-Graduação  
Instituto de Medicina Tropical de São Paulo

*Aos meus pais Hafed e Salua (in memória),*

*pela possibilidade e pela certeza*

*À minha madrinha Florinda (in memória),*

*pelos cuidados, carinho e dedicação quando mais precisei*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, ao meu orientador Prof. Dr. Expedito José de Albuquerque Luna, com quem divido a responsabilidade deste trabalho, pela sua dedicação, amizade, confiança e desprendimento que compartilhamos durante estes anos que temos trabalhado e convivendo.

Ao Instituto Butantan pelo financiamento do estudo e ao Dr. Alexander Roberto Preciso, diretor da Divisão de Ensaios Clínicos e Farmacovigilância, pelo apoio, atenção e incentivo para realização deste trabalho.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Regina Cardoso Alves, por sua disponibilidade em discutir temas importantes para o desenvolvimento do estudo, bem como outros temas relevantes ao meu crescimento acadêmico e profissional.

Em especial, quero agradecer às minhas amigas Gabriella Mondini e Cássia Regina Aquino Leme que foram as peças fundamentais para o desenvolvimento do trabalho de campo. Gabriella, pela capacidade que teve de organizar todo o processo de vacinação das crianças e o gerenciamento do trabalho de campo com brilhantismo e muita competência, mesmo sendo recém-formada e tendo ainda pouquíssima experiência na área de pesquisa. E, Cássia, que partilhou comigo a outra atividade central do estudo que foi a vigilância ativa, na qual se incluíam as entrevistas por telefone e domiciliares, além da coleta de material biológico.

Ao amigo Ricardo K.M. Albernaz, pela ajuda com os bancos de dados e elaboração das planilhas. À amiga Gerusa M. Figueiredo pela revisão e sugestões.

Aos companheiros da Diretoria de Ensaio Clínicos e Farmacovigilância, agradeço muito pelo incentivo, compreensão e disposição para auxiliar nos momentos necessários.

Ao Ministério da Saúde que nos cedeu gentilmente parte das vacinas utilizadas. Ao Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e à Coordenação de Vigilância em Saúde que colaboraram tanto no treinamento dos vacinadores, como nos cedendo enfermeiros para a coordenação do trabalho de campo. Aos professores do 4º ano de Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo que nos apoiaram na realização da vacinação com 26 alunos.

Aos escolares vacinados e suas famílias, que me ajudaram no meu crescimento profissional.

Sou muito grata também aos funcionários da Biblioteca do IMT pela paciência, disponibilidade e pela ajuda na elaboração das referências bibliográficas desta pesquisa.

Aos meus queridos irmãos Omar, Regina, Nelson e Cláudio e suas famílias maravilhosas, pelo estímulo, incentivo e ajuda sempre que precisei.

Ao estímulo dado por muitos colegas, amigos e familiares no decorrer deste trabalho.

E, em especial quero agradecer meu querido companheiro Marinho, pela maravilhosa revisão do texto. Além disso, agradeço por seu companheirismo

e amizade, que foram o ponto alto de nossa convivência nestes momentos finais da elaboração do trabalho, sempre ao meu lado, me incentivando e iluminando meu dias com seu carinho.

Muitos mais contribuíram, porém é impossível citá-los. A todos que se sentirem participantes recebam o meu sincero obrigado.

## Canto chorado

Jeremias

*Dando em rico, dando em pobre,*

*Em velho, em moço, em criança,*

*Na miséria e na abundância*

*Em pária, plebeu e em nobre*

*É desgraça realmente,*

*Mas desgraça democrática*

*Pois ameaça muita gente*

*A asiática*

*Um caso só um apenas!*

*Desconfio, até que a gripe*

*Anda a pé, não vem de jipe*

*Para estas plagas amenas*

*Casos dos mais irrisórios!*

*É contra os laboratórios*

*A gripe asiática?*

*Para ganhar um bilhão*

*Fizeram tal propaganda*

*Da dianha, da miseranda,*

*E eis que ela os deixa na mão...*

*Um droguista assim se externa*

*- A situação é dramática*

*Ai, ai passou-nos a perna*

*A asiática*

*Umhas certas autoridades*

*Ao que por aí se diz,*

*No caso pondo o nariz*

*E eu creio bem – nem sou tonto-*

*Que as tais, por erro ou por tática*

*Caíram mesmo no conto*

*Da asiática*

*Folha de São Paulo, 13/09/57*

*“Teriam sido atacados pela gripe 700.000 pessoas nesta capital”*

*Folha de São Paulo, 07/10/57*



## Resumo

---

Gattás VL. Avaliação da efetividade da vacina contra influenza em escolares. São Paulo - SP, 2009 (dissertação). São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2012.

As crianças e adolescentes desempenham um papel importante na manutenção da transmissão da influenza. Além disso, com a ocorrência de influenza neste grupo da população verificam-se consequências socioeconômicas importantes às famílias acometidas pela doença, relacionadas ao absenteísmo, gastos com serviços de saúde e uso de medicamentos. O presente estudo apresenta a avaliação da efetividade direta e indireta da vacinação contra influenza em crianças de idade escolar e seus contatos domiciliares não vacinados. Ele foi realizado, no ano de 2009, na cidade de São Paulo - Brasil, por meio de ensaio comunitário aleatorizado duplo-cego, com acompanhamento de seis meses de duração. Para avaliação da efetividade da vacina, utilizou-se a vacina influenza para o grupo experimental, e as vacinas meningite conjugada e varicela para o grupo controle. Após a vacinação, os voluntários e suas famílias foram acompanhados durante seis meses, com o intuito de identificar casos de Infecção Respiratória Aguda (IRA) e de coletar amostras biológicas para a realização de testes com PCR em Tempo Real (PCR-RT) para diagnóstico de influenza. Ao final do estudo foi descrita a ocorrência de IRA e de influenza confirmada laboratorialmente (ICL). A efetividade da vacina na proteção de infecção pelos vírus sazonais foi de 61% (IC 95%, 5,76; 84,73) para os contatos domiciliares, e de 71% (IC 95% 11,99; 92,03) para os contatos domiciliares maiores de dez anos de idade. Nenhum evento adverso grave foi notificado. Portanto, o estudo conclui que a vacinação de escolares com a vacina contra influenza protegeu, significativamente, os seus contatos domiciliares contra influenza sazonal.

Descritores: Influenza. Vacinação. Vacinas. Crianças em idade escolar. Efetividade. Estudos de intervenção. Adolescentes.

## Abstract

---

Gattás VL. Effectiveness assessment of vaccinating schoolchildren against influenza the effectiveness of influenza vaccine in schoolchildren in São Paulo, 2009. São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2012.

Children and adolescents play an important role in sustaining the transmission of influenza. Moreover, with the occurrence of influenza in children, there are important socioeconomic consequences to families affected by the disease, related to absenteeism, expenditure on health services and medication use. This study presents an evaluation of direct and indirect effectiveness of influenza vaccination in school age children and their unvaccinated household contacts. It was conducted in 2009, in Sao Paulo - Brazil, through a randomized double-blind community trial, with six months of follow up. For the evaluation of vaccine effectiveness, the influenza vaccine was used for the experimental group, and meningitis conjugate and varicella vaccines for the control group. After vaccination, the volunteers and their families were followed for six months, in order to identify cases of acute respiratory infection (ARI) and to collect biological samples for testing with RT-PCR for diagnosis of influenza. At the end of the study it was described the occurrence of ARI and laboratory-confirmed influenza (ICL). Vaccine effectiveness in protecting infection by seasonal virus was 61% (95% CI 5.76; 84.73) for household contacts, and 71% (95% CI 11.99; 92.03) for household contacts 10 years of age and older. No serious adverse events were reported. Therefore, the study concludes that vaccination of children with inactivated influenza vaccine protected, significantly, their household contacts against seasonal influenza.

Descriptors: Influenza. Vaccination. Vaccines. Schoolchildren. Effectiveness. Intervention studies. Adolescents.

## Listas de siglas e abreviaturas

<b>ACIP</b>	Comitê Assessor em Práticas de Imunização dos Estados Unidos (CDC/EUA)
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> - Centro de Controle e Prevenção de Doenças
<b>ECDC</b>	Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças
<b>EDV</b>	Efetividade Direta da Vacina
<b>EIV</b>	Efetividade Indireta da Vacina
<b>ESPII</b>	Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional
<b>EU</b>	União Europeia
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>Flunet</b>	Ferramenta de vigilância virológica global da OMS
<b>GISN</b>	<i>Global Influenza Surveillance System</i> - Sistema Global de Vigilância de Influenza
<b>GISRS</b>	Global Influenza Surveillance and Response System. Rede Global de Vigilância e Resposta da Influenza.
<b>HA</b>	Hemaglutinina
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>ICL</b>	Influenza confirmada Laboratorialmente
<b>INFA</b>	Influenza A
<b>INFB</b>	Influenza B
<b>IRA</b>	Infecção Respiratória Aguda
<b>IRAG</b>	Infecção Respiratória Aguda Grave em humanos
<b>NACI</b>	Comitê Assessor Nacional em Imunização do Canadá
<b>NIC</b>	Centros Nacionais de Influenza
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde

<b>OPAS/OPS</b>	Organização Pan-americana de Saúde
<b>PAHO</b>	<i>Pan American Health Organization</i> [Organização Pan-Americana de Saúde]
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia de Polimerase
<b>P&amp;I</b>	Pneumonia e Influenza
<b>RNA</b>	Acido Ribonucleico
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>RT-PCR</b>	Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real
<b>SRAG</b>	Síndrome Respiratória Aguda Grave
<b>SVS</b>	Secretaria de Vigilância em Saúde
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>VCI</b>	Vacina contra influenza
<b>VENICE</b>	Novo Projeto Integrado Europeu de Esforço e Colaboração em Vacinas
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> – Organização Mundial da Saúde

## Listas de tabelas

---

- Tabela 1 -** População total do estudo segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 2 -** Numero de crianças vacinadas e taxa de vacinação (em porcentagem), segundo escolas selecionadas, turno e grupo de alocação e sexo. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 3 -** Características demográficas dos escolares (nº. e %) segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 4 -** Características do domicílio dos escolares segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 5 -** Características demográficas dos contatos domiciliares segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 6 -** Número de casos e taxa de incidência acumulada de IRA entre os escolares (por 1.000 crianças), segundo escolas e turno selecionados. São Paulo, SP, Brasil, 2009.
- Tabela 7 -** Número de casos e taxa de incidência acumulada de IRA entre os escolares, (por 1.000 crianças), segundo as variáveis relacionadas com a pessoa: idade, sexo e raça ou cor. São Paulo, SP, Brasil, 2009.
- Tabela 8 -** Número de casos e taxa de incidência acumulada de IRA entre os escolares (por 1.000 crianças), segundo características do domicílio. São Paulo, SP, Brasil, 200.
- Tabela 9 -** Número de casos e taxa de incidência acumulada de IRA entre os contatos domiciliares (por 1.000 pessoas), segundo as variáveis relacionadas com a pessoa: idade e sexo. São Paulo, SP, Brasil, 2009.
- Tabela 10 -** Número de casos e densidade de incidência de IRA entre os escolares e contatos domiciliares (por 1.000 pessoas-semana), segundo faixa etária (em anos) e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 11 -** Efetividade da vacina contra influenza na prevenção de IRA (em porcentagem). São Paulo, SP, 2009.

- Tabela 12 -** Resultados do teste de Cox com variáveis que apresentaram associação com ocorrência de IRA, segundo categoria: escolares e contatos domiciliares. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 13 -** Número de casos e densidade de incidência de ICL entre os escolares e contatos domiciliares (por 1.000 pessoas-semana), segundo faixa etária (em anos) e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 14 -** Efetividade da vacina contra influenza na prevenção de ICL (em porcentagem). São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 15 -** Resultados do teste de Cox com variáveis que apresentaram associação com ocorrência de ICL, segundo categoria: escolares e contatos domiciliares. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 16 -** Número de casos e densidade de incidência de influenza sazonal confirmada laboratorialmente dos escolares e contatos domiciliares (por 1.000 pessoas-semana), segundo faixa etária (em anos) e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 17 -** Efetividade da vacina contra influenza na prevenção de influenza sazonal confirmada laboratorialmente (em porcentagem). São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 18 -** Resultados do teste de Cox com variáveis que apresentaram associação com ocorrência de influenza sazonal confirmada laboratorialmente, segundo categoria: escolares e contatos domiciliares. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 19 -** Número de casos e densidade de incidência (por 1.000 pessoas-semana) de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente entre os escolares e contatos domiciliares (por 1.000 pessoas-semana), segundo faixa etária (em anos) e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 20** Efetividade da vacina contra influenza na prevenção de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente (em porcentagem). São Paulo, SP, 2009.
- Tabela 21 -** Resultados do teste de Cox com variáveis que apresentaram associação com ocorrência de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente, segundo categoria: escolares e contatos domiciliares. São Paulo, SP, 2009.

## LISTAS DE FIGURAS

---

- Figura 1 -** Diagrama de fluxo do estudo de comunidade,
- Figura 2 -** Sinais e sintomas dos indivíduos que apresentaram quadro de IRA (em porcentagem), segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Figura 3 -** Taxa de incidência de IRA (por 1.000 pessoas) segundo grupo de alocação e semana epidemiológica. São Paulo, SP, 2009.
- Figura 4 -** Sinais e sintomas dos indivíduos que apresentaram quadro de ICL (em porcentagem), segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Figura 5 -** Taxa de incidência de ICL (por 1.000 pessoas), segundo grupo de alocação e semana epidemiológica e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Figura 6 -** Sinais e sintomas dos indivíduos que apresentaram quadro de influenza sazonal confirmada laboratorialmente (em porcentagem), segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Figura 7 -** Taxa de incidência de influenza sazonal confirmada laboratorialmente (por 1.000 pessoas), segundo grupo de alocação e semanas epidemiológicas e grupo de alocação. São Paulo, SP 2009.
- Figura 8 -** Sinais e sintomas dos indivíduos que apresentaram quadro de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente (em porcentagem), segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.
- Figura 9 -** Taxa de incidência de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente (por 1.000 pessoas), segundo semana epidemiológica e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

## Sumário

---

1	INTRODUÇÃO .....	22
1.1	Morbidade e Mortalidade .....	23
1.1.1	Influenza em adultos .....	23
1.1.2	Influenza em crianças .....	26
1.2	O papel da criança na transmissão do vírus influenza para contatos domiciliares .....	29
1.3	Vacinas contra influenza .....	31
1.4	Estratégias de vacinação .....	36
1.5	A vacinação contra influenza no Brasil .....	44
1.6	A pandemia de Influenza A/(H1N1)2009 .....	46
1.7	Efetividade da vacina sazonal contra o vírus pandêmico da influenza A/(H1N1) 2009 .....	48
2	OBJETIVOS .....	52
2.1	2.1. Objetivo Geral .....	52
2.2	2.2 Objetivos específicos .....	52
3	MATERIAL E MÉTODOS .....	53
3.1	Desenho do estudo .....	53
3.2	Aspectos éticos .....	53
3.3	População do estudo .....	54
3.4	Critérios de elegibilidade.....	54
3.4.1	Critérios de inclusão .....	54
3.4.2	Critérios de exclusão .....	54
3.4.3	Poder da amostra .....	55
3.5	Seleção da amostra .....	56
3.6	Mascaramento e alocação .....	57
3.7	Vacinação dos escolares .....	58
3.7.1	Operacionalização da vacinação .....	58
3.8	Monitoramento e coleta de dados .....	59
3.8.1	Monitoramento .....	59
3.8.2	Definições .....	60
3.9	Composição das vacinas utilizadas .....	61
3.9.1	Vacina contra influenza .....	61
3.9.2	Vacina contra doença meningocócica .....	62



3.9.3	Vacina contra varicela .....	63
3.10	Análise laboratorial .....	64
3.11	Reações adversas .....	66
3.12	Apresentação dos resultados .....	67
3.12.1	Análise descritiva .....	67
3.12.1.1	Taxa de Incidência acumulada .....	68
3.12.1.2	Distribuição temporal dos casos (Curva Epidêmica) .....	68
3.12.1.3	Densidade de Incidência .....	68
3.12.2	Cálculo de taxas e indicadores .....	69
3.12.2.1	Aglomerção .....	69
3.12.2.2	Estimativa de Efetividade da Vacina .....	70
3.12.3	Modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox para efetividade da vacina contra doença sintomática (IRA), influenza confirmada laboratorialmente, influenza sazonal e influenza pandêmica H1N1(2009) .....	72
3.12.4	Pacote estatístico .....	72
4	RESULTADOS .....	73
4.1	Descrição da amostra .....	73
4.1.1	Participantes .....	73
4.1.2	Características sociodemográficas e domiciliares dos escolares .....	77
4.1.3	Segurança das vacinas utilizadas .....	80
4.2	Desfechos .....	81
4.2.1	Infecção Respiratória Aguda (IRA) .....	81
4.2.1.1	Distribuição temporal da taxa de incidência dos casos de IRA segundo data do início dos sintomas por semana epidemiológica ...	82
4.2.1.2	Taxa de incidência de IRA dos escolares segundo características do espaço (escola) .....	83
4.2.1.3	Taxa de incidência de IRA dos escolares segundo características da pessoa: idade, sexo, raça ou cor e características do domicílio de residência .....	84
4.2.1.4	Taxa de incidência acumulada de IRA dos contatos domiciliares segundo características das pessoas .....	87
4.2.1.5	Densidade de incidência de IRA .....	89
4.2.1.6	Efetividade da vacina na prevenção de IRA .....	90
4.2.1.7	Fatores associados à ocorrência de IRA .....	91
4.2.2	Resultados laboratoriais .....	92
4.2.3	Influenza confirmada laboratorialmente (ICL) .....	93
4.2.3.1	Distribuição temporal da taxa de incidência dos casos de ICL segundo a data do início dos sintomas (por semana epidemiológica) .....	94

4.2.3.2	Densidade de incidência de ICL .....	95
4.2.3.3	Efetividade da vacina na prevenção de ICL .....	96
4.2.3.4	Fatores associados à ocorrência de ICL .....	97
4.2.4	Influenza sazonal .....	98
4.2.4.1	Distribuição temporal da taxa de incidência dos casos de influenza sazonal segundo a data do início dos sintomas (por semana epidemiológica) .....	99
4.2.4.2	Densidade de incidência de influenza sazonal .....	100
4.2.4.3	Efetividade da vacina na proteção de influenza sazonal .....	101
4.2.4.4	Fatores associados à ocorrência de influenza sazonal .....	102
4.2.5	Influenza pandêmica A/(H1N1)2009 .....	103
4.2.5.1	Distribuição temporal da taxa de incidência dos casos de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 segundo a data do início dos sintomas (por semana epidemiológica) .....	104
4.2.5.2	Densidade de incidência de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 ....	105
4.2.5.3	Efetividade da vacina na proteção de pandêmica A/(H1N1)2009 ....	106
4.2.5.4	Fatores associados à ocorrência de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 .....	107
5	DISCUSSÃO .....	109
6	CONCLUSÕES .....	129
	REFERÊNCIAS .....	130
	ANEXOS .....	139

## **Apresentação**

---

Este trabalho é resultado de um Ensaio de Comunidade, realizado no ano de 2009, na cidade de São Paulo - Brasil, cuja intervenção foi a vacinação de crianças e adolescentes com a vacina inativada contra a influenza.

A influenza em indivíduos saudáveis tem evolução benigna, apesar da grande repercussão sistêmica dessa infecção no organismo. No entanto, tem impacto grande entre crianças, que desempenham um papel importante na amplificação da transmissão do vírus para outras crianças e outros membros da família por serem muito suscetíveis. Entre os motivos encontrados para esta forma de transmissão eficiente está o fato de que, por serem tão suscetíveis, são as primeiras a adquirirem a doença. Além disso, depois de infectadas com o vírus da influenza, as crianças o eliminam no ambiente por períodos de tempo mais longos. Fatores relacionados à higiene e aglomeração favorecem a propagação dos vírus da influenza nas escolas tanto para os alunos quanto para funcionários da mesma.

O Brasil passou a adotar a vacinação contra a influenza no ano de 1999, inicialmente para os indivíduos de 65 anos e mais de idade e a partir do ano seguinte, para as pessoas de 60 anos e mais. Hoje, além dos idosos, estão incluídos na população alvo para vacinação os profissionais de saúde, as crianças menores de dois anos de idade, as gestantes e os portadores de doenças crônicas, que levam à imunodeficiências e os indivíduos que têm contato íntimo com pessoas de risco acrescido para desenvolver doença grave relacionada à influenza.

Resultados recentes de ensaio clínico com a vacina influenza demonstraram que existe a possibilidade de produção da vacina influenza com sistemas adjuvantes a fim de economizar antígeno e de aumentar a capacidade

de produção da vacina. Com isso, a vacina a ser produzida em nosso país, pelo Instituto Butantan, poderá ser utilizada em maior escala, alcançando diferentes grupos populacionais, além daqueles comumente adotados em todas as partes do mundo, como as crianças em idade escolar.

Apesar de já existirem estudos internacionais mostrando que a vacinação de escolares reduz a carga da influenza na comunidade e que reverte em benefícios econômicos para a sociedade, como a redução do absenteísmo ao trabalho e à escola e a diminuição do uso de antibióticos, tais estudos são escassos em nosso país.

Nesse cenário, o Ensaio de Comunidade foi realizado em escolas da região oeste do município de São Paulo e se propôs a avaliar a efetividade da vacina influenza em escolares e seus contatos domiciliares não vacinados. O objeto da intervenção do estudo foi a vacinação em dois grupos de crianças em idade escolar, aleatorizados e com duplo mascaramento, para receber a vacina influenza ou vacina controle (vacina contra doença meningocócica como primeira dose e varicela como segunda dose).

A hipótese do estudo era que a efetividade da vacina contra influenza apresentasse resultados semelhantes aos verificados em estudos internacionais, com a demonstração do efeito protetor induzido pela vacina entre os escolares vacinados e seus contatos domiciliares não vacinados. A realização deste estudo visava primordialmente encontrar resultados que justificassem alteração na política pública de vacinação contra influenza com a inclusão de crianças e adolescentes, de 6 a 19 anos de idade no programa.

A pesquisa está apresentada em quatro capítulos a seguir.

No primeiro capítulo é feita uma introdução, destacando a importância do vírus da influenza mundialmente, a carga da influenza na sociedade (adultos e crianças) e o papel das crianças na disseminação da doença para a comunidade,

além dos efeitos relacionados à ocorrência de surtos ou epidemias de influenza em termos sociais e econômicos. Ainda neste capítulo estão descritas as medidas de enfrentamento da influenza e o processo de produção da vacina. Finalizando a introdução, apresenta-se a fundamentação teórica da pesquisa em questão, em que são mostrados alguns estudos sobre efetividade da vacina contra influenza em escolares. Estes demonstraram a redução da ocorrência de casos de influenza entre escolares e, principalmente, nos seus contatos domiciliares.

No segundo capítulo é apresentada a metodologia empregada para o desenvolvimento do estudo.

No terceiro capítulo, estão os resultados do Ensaio de Comunidade descritos em termos de morbidade detectada, de fatores demográficos e socioeconômicos associados à ocorrência e à avaliação da efetividade da vacina, sempre relacionados aos seguintes desfechos: Infecção Respiratória Aguda (IRA); influenza confirmada laboratorialmente (ICL); influenza sazonal; e influenza pandêmica A/(H1N1)2009.

No quarto capítulo estão apresentadas a discussão dos resultados encontrados e as conclusões do estudo, destacando as possíveis estratégias para incluir crianças em idade escolar em programas públicos de vacinação.

## 1 INTRODUÇÃO

---

A influenza ou gripe é uma infecção viral aguda do sistema respiratório, de distribuição global e elevada transmissibilidade (Brasil, 2006). Seus agentes etiológicos são os vírus influenza os quais são classificados de acordo com suas características biológicas e moleculares. Eles pertencem à família dos *Orthomyxoviridae* e são subdivididos nos tipos A, B e C, de acordo com perfis antigênicos característicos. Por serem altamente transmissíveis e mutáveis, os vírus da influenza, principalmente os vírus influenza A, costumam causar anualmente surtos, epidemias e eventualmente pandemias com a ocorrência de elevada morbidade e mortalidade em regiões de clima temperado. Em alguns países de clima tropical, o vírus da influenza é conhecido por causar infecção durante todo o ano, com um ou dois picos anuais durante as estações de chuva (WHO, 2009).

Com o objetivo de manter os Estados-membros em alerta e de informá-los sobre medidas de controle úteis, inúteis ou prejudiciais para o combate de infecções com o vírus da influenza, em 1952, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu a Rede Global de Vigilância e Resposta da Influenza [Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)], que desde maio de 2011 é denominada Global Influenza Surveillance System (GISN) (WHO, 2011).

A GISN tem como objetivos: vigiar os vírus da influenza que estão em circulação e fazer as recomendações anuais sobre composição das vacinas de influenza que serão utilizadas nos hemisférios norte e sul; detectar o mais precocemente possível qualquer cepa incomum do vírus da influenza em populações humanas que possa ter um potencial pandêmico; e, proporcionar, em

colaboração com laboratórios de referência nacional, subtipos prototípicos para a vacina e fazer os testes das vacinas contra influenza (PAHO/CDC, 2006).

Atualmente, a GISN compreende seis Centros Colaboradores da OMS, quatro Laboratórios Regulatórios Essenciais e 138 instituições de 108 Estados-Membros, que são reconhecidos pela OMS como Centros Nacionais de Influenza, além dos grupos *ad hoc* que abordam questões específicas emergentes.<sup>1</sup> Em 1996, foi criada a Flunet, que é uma ferramenta global para a vigilância virológica da influenza baseada na internet. Os dados digitados na Flunet são essenciais para acompanhar a circulação do vírus em nível global e para a interpretação epidemiológica dos mesmos. Os dados ficam disponíveis publicamente e em tempo real.

## **1.1 Morbidade e Mortalidade**

### **1.1.1 Influenza em adultos**

Existem alguns estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA) os quais, devido ao tamanho das amostras e ao tempo de seguimento dos mesmos, têm seus resultados utilizados como estimativas padrão de morbimortalidade. Entre eles, destacam-se os estudos de Simonsen et al. (2000), Thompson et al. (2003) e Thompson et al. (2004).

Simonsen et al. (2000) realizaram um levantamento nacional para determinar o excesso de hospitalizações devido à pneumonia e à influenza (P&I), bem como identificar a relação destas hospitalizações e o excesso de óbitos por

---

<sup>1</sup> [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/) acessado em 06 de maio de 2012.

P&I, durante as temporadas de 1969-1970 a 1994-1995, com os tipos e subtipos dos vírus circulantes. Os autores concluíram que, desde a pandemia de influenza de 1968, o número de hospitalizações tipicamente associado à influenza foi mais elevado durante as epidemias causadas pelo vírus A/H3N2 (Simonsen et al. 2000). Corroborando com a afirmação anterior, Thompson et al. (2003) mostraram que, durante as temporadas de 1976 e 1990, a taxa de média de mortalidade por doenças respiratórias ou circulatórias foi de aproximadamente 7,8 óbitos por 100.000 indivíduos (19.000 mortes) associados à influenza. Nas temporadas de 1990 e 1999, a média foi de aproximadamente 13,6 (36.000 óbitos), período em que o vírus influenza A/H3N2 predominou.

Estes mesmos autores apresentaram dados sobre óbitos atribuíveis à influenza com estimativas específicas por idade realizadas nos EUA no período de 1976 a 1999. A taxa de mortalidade por óbitos atribuíveis à influenza variou de 1,03 a 5,41 óbitos por 100.000 pessoas (2265 a 14628 óbitos respectivamente), com média de 2,43 óbitos por 100.000 pessoas para o período (5977 óbitos). Os autores também identificaram neste estudo a ocorrência de taxas de mortalidade mais elevadas nas temporadas 1990-1999 do que nas temporadas de 1976 a 1990, nas quais houve predominância de em 90% e 57% de A/H3N2, respectivamente (Thompson et al., 2003).

No ano seguinte, Thompson et al. (2004) apresentaram estimativa da taxa de internação por pneumonia e influenza para os EUA. Esta apresentou variação de 9,4 a 71,4 internações por 100.000 pessoas, com média de 36,8 casos por 100.000 para o período de 1979 a 2001. Considerando as taxas de internação de indivíduos de alto risco para influenza (internação por problemas circulatórios e respiratórios), as taxas médias foram de 88,4 e 114,8 internações por 100.000, respectivamente, para causas primárias e para todas as causas relacionadas à influenza.



Pitman et al. (2007) realizaram uma avaliação da carga da influenza na Inglaterra e no País de Gales. Os resultados deste estudo mostraram que a taxa média de mortalidade no período de 1990-2000 foi de 16,9 óbitos por 100.000 pessoas (18.500 e 24.800 óbitos), que a taxa média de internações no período de 1996 a 2003 foi de 32,3 casos por 100.000 pessoas (19.000 a 31.200 internações) e, ainda, que a taxa média de consultas médicas relacionadas à influenza sazonal foi de 984,09 consultas por 100.000 pessoas (779.000 a 1.164.000).

Dados de 2004 para a região das Américas indicam que as taxas de incidência de “Doença Tipo Influenza” variaram de 862 a 2.833 casos por 100.000 pessoas, respectivamente, no Chile e Paraguai. Extrapolando estas cifras para populações da América Latina e Caribe, poder-se-ia esperar um total de 4,7 a 15 milhões de casos em um ano (PAHO/CDC, 2006).

Segundo Shindo et al. (2010), a carga da influenza sazonal produz um impacto muito importante para sociedade. Estimativas da OMS mostram que a doença causa cerca de 1 bilhão de casos ao ano, o que equivaleriam a uma incidência anual de 15,5% de casos de doença, 3 a 5 milhões de casos graves (0,08% a 0,47% dos casos graves) e 250.000 a 500.000 de óbitos (0,004% a 0,077% dos óbitos) por ano em todo mundo (WHO, 2009). Esta variabilidade depende muito da composição genética do vírus e da suscetibilidade da população. Além disso, condições climáticas podem exercer algum papel tanto na sobrevivência como na transmissão do vírus.

Desde 1990 o número de mortes associadas à influenza tem aumentado e parte deste aumento pode ser atribuída ao substancial aumento da população maior de 65 anos de idade, que apresenta risco aumentado de morrer por complicações da influenza (Pamuk et al., 1998).

### 1.1.2 Influenza em crianças

Com relação às crianças, durante o período de 1979 e 2001, as taxas médias de hospitalização, associadas à influenza nos EUA, específicas para menores de cinco anos foram de aproximadamente 108 hospitalizações por 100.000 pessoas-ano (Thompson et al., 2004).

Izurieta et al. (2000) realizaram um estudo sobre o excesso de internações hospitalares por influenza para menores de 18 anos nos EUA. Entre as crianças saudáveis, os resultados mostraram taxas de excesso de internação bem mais elevadas para os menores de dois anos (151 e 127 por 100.000 pessoas-meses, respectivamente, em cada um dos serviços onde foi realizado o estudo) do que nas crianças maiores de dois anos de idade (26 e 5 por 100.000 pessoas-meses, respectivamente), mesmo quando utilizados diferentes períodos de base para o cálculo.

Estudos recentes de base populacional, medindo taxas de hospitalização por influenza confirmada por laboratório (ICL), têm apresentado resultados consistentes com outros trabalhos que analisaram dados de alta hospitalar.

Nesse sentido, destaca-se o estudo prospectivo de Poehling et al. (2006) realizado no período de 2000 a 2004 em quatro estados americanos para identificação de influenza confirmada por laboratório, cujos objetivos foram determinar taxas de hospitalização, visitas ambulatoriais e comparar as cargas atribuíveis à influenza no ambiente hospitalar e ambulatorial. Os resultados mostraram que as taxas anuais médias de hospitalizações atribuíveis à ICL foram de 4,5 por 1.000 crianças menores de seis meses; 0,9 por 1.000 crianças de 6 a 23 meses e de 0,3 por 1.000 crianças de 23 a 59 meses.

Em estudo de base populacional, realizado em três estados americanos no período de 2000 a 2004, identificou que a média anual de hospitalização atribuível

à influenza em crianças de 6 a 59 meses com história de asma foi 100 por 100.000 crianças, comparado com 40 por 100.000 casos em crianças saudáveis. Quando estas taxas foram estratificadas por faixas etárias, pode-se verificar que as crianças entre seis meses e dois anos de idade com asma tiveram médias anuais de hospitalização muito mais elevadas do que as crianças saudáveis (280 e 60 casos por 100.000 crianças, respectivamente); e em crianças de 24 a 59 meses de idade estas taxas foram de 60 e 20 casos por 100.000 crianças (Miller et al., 2008).

Ampofo et al. (2006) realizaram um estudo de coorte retrospectiva de crianças atendidas e, serviços de atenção primária que tiveram uma internação atribuível a influenza durante três temporadas de circulação do vírus com objetivo de descrever a epidemiologia, complicações e custos hospitalares totais das internações pediátricas resultantes de infecções causadas pelo vírus influenza confirmado por laboratório. Os autores mostraram que, de 12.251 amostras coletadas, 9,6% foram positivas para influenza e as taxas de hospitalização das crianças, que tiveram influenza moderada ou grave, variaram de 20% a 44%. Além disso, as taxas de hospitalização em crianças menores de seis meses eram mais elevadas (253/100.000) e decresciam com a idade, mesmo assim, permanecendo elevadas até seis anos de idade. Quanto aos custos, caso os resultados observados neste estudo fossem extrapolados para toda população dos EUA, estima-se que a gripe resulte em cerca 20.000 internações por ano em menores de 18 anos, e que os custos hospitalares sejam na ordem de US\$ 55 milhões (US\$37 a US\$ 100 Milhões) (Ampofo et al., 2006).

Esposito et al. (2011) realizaram um estudo prospectivo durante duas temporadas de influenza para analisar aspectos clínicos e socioeconômicos e confirmaram que a influenza pode causar problemas clínicos e socioeconômicos de grande magnitude também em crianças saudáveis que adquirem gripe, uma

vez que um percentual significativo dessas crianças desenvolve casos graves, que geram aumento nas taxas de hospitalização e de uso de antibióticos.

Quanto à mortalidade em crianças, não é muito comum ocorrer mortes associadas à influenza. Mesmo assim, dados de Thompson et al. (2003) mostraram que a influenza representa uma proporção significativa de mortes por doenças imunopreveníveis. Na década de 1990, ocorreu uma média de 92 óbitos anuais relacionados à influenza, ou seja, 0,4 mortes por 100.000 pessoas entre crianças menores de cinco anos dos EUA, comparando com 32.651 óbitos (98,3 por 100.000) entre adultos maiores de 65 anos (Thompson et al., 2003).

No levantamento nacional nos EUA realizado por (Bhat et al., 2005) foram identificadas 153 mortes pediátricas confirmadas laboratorialmente como influenza na temporada de 2003-2004. Destas, 96 (63%) foram crianças menores de cinco anos de idade e 57 (37%) menores de dois anos. Além disso, das 149 crianças que morreram e tinham dados disponíveis, 70 (47%) eram saudáveis antes de adquirirem influenza, ou seja, não tinham um problema de saúde que recomendasse vacinação à época (Bhat et al., 2005).

Na tentativa de medir o impacto e de identificar medidas preventivas adicionais, o Departamento de Saúde do Estado da Califórnia - EUA iniciou, em 2003, a vigilância de crianças hospitalizadas com influenza grave. Durante as temporadas de 2003/4 e 2004/5, 47% das crianças que tiveram confirmação laboratorial para influenza e foram hospitalizadas em unidades de terapia intensiva eram previamente saudáveis; porém, apenas 4 (27%) das crianças cujos casos foram fatais eram saudáveis, sendo as demais eram portadoras de alguma doença crônica de base\* (Louie et al., 2006).

---

\* Classificação de doença crônica de base: doenças neurológicas e neuromuscular; Doença pulmonar crônica; problemas genéticos; Doença cardíaca crônica, imunossupressão; transplante de órgão; leucemia e outras doenças do sangue; uso crônico de esteroides, HIV, doenças endócrinas e renais; hemoglobinopatia e anemia falciforme; terapia prolongada com aspirina (Louie, 2006).

Dados do censo dos EUA mostram que o número anual de óbitos por influenza notificados aos CDC entre crianças, para as quatro últimas temporadas de influenza, variou de 47 durante 2004/5 a 88 durante 2007/8. No período de abril de 2009 a março 2010, foram notificados ao CDC cerca de 300 óbitos atribuíveis ao vírus pandêmico influenza A/(H1N1)2009 confirmados por laboratório e a maioria deles eram crianças com alguma doença crônica de base. Durante a pandemia de 2009, foi estimada a ocorrência de cerca de 1.200 óbitos em crianças de 0 a 17 anos de idade nos EUA (Fiore et al., 2010).

## **1.2 O papel da criança na transmissão do vírus influenza para contatos domiciliares**

Desde a pandemia de influenza grassada no ano de 1957, tem sido observado que as crianças desempenham um papel muito importante por sua capacidade de disseminar o agente etiológico da gripe. Woodall et al. (1958), em estudo realizado em Londres, identificaram que a maior taxa de ataque foi de 49% entre as crianças de 5 a 14 anos de idade, e de 33% entre os familiares de crianças que frequentavam escolas. Nesse mesmo estudo, a taxa de ataque entre os adultos foi duas ou três vezes mais elevada em residências onde o adulto vivia com uma criança em idade escolar.

Os efeitos da influenza se estendem para além da doença no indivíduo, principalmente, quando ocorrem em crianças. Estes efeitos podem significar excesso de absenteísmo entre os pais, como visto na coorte de escolares conduzida por Neuzil et al. (2002) que mostrou que pais de escolares perderam um dia de trabalho para cada três dias de escola perdidos por uma criança atribuíveis à infecção por influenza. Os autores concluíram que há maior risco de mais um membro do domicílio se tornar doente em três dias após a ausência de

uma criança à escola, durante a temporada de influenza do que fora da temporada (RR = 2,2 - IC: 1,6 a 2,9).

Ainda em relação aos efeitos causados pela influenza, no estudo prospectivo realizado por Principi et al. (2003), para avaliar o impacto da influenza na morbidade infantil de causa respiratória e absenteísmo de pais e irmãos ao trabalho e escola, foi identificado que as taxas atendimento médico e absenteísmo ao trabalho ou escola dos contatos domiciliares, que residiam com crianças e tiveram diagnóstico de influenza, foram bem mais elevadas do que entre aqueles que não tiveram diagnóstico de influenza. Além disso, os contatos domiciliares que residiam com crianças vacinadas contra influenza apresentaram taxas menores de atendimento médico, absenteísmo ao trabalho dos pais e escolar dos irmãos do que nos domicílios com crianças não vacinadas (Principi et al., 2003).

Em estudo realizado na Itália, crianças saudáveis de seis meses a 14 anos com história pregressa de infecção recorrente do trato respiratório foram convidadas a participar de um ensaio clínico aleatorizado e controlado com vacina placebo. O estudo teve por objetivo avaliar a redução de morbidade respiratória entre as crianças vacinadas e seus contatos domiciliares. Ficou demonstrado que a vacina foi efetiva para proteção contra infecções do trato respiratório nos contatos domiciliares que viviam com as crianças vacinadas contra influenza em 24% ( $p < 0,0001$ ). Quanto ao absenteísmo ao trabalho dos pais, este grupo teve de 84% menos faltas ( $p < 0,0001$ ). Em relação às visitas médicas relacionadas às doenças respiratórias, o grupo apresentou 39% menos visitas do que os contatos domiciliares que viviam com crianças não vacinadas ( $p < 0,0001$ ) (Esposito et al. 2003).

### 1.3 Vacinas contra influenza

O desenvolvimento e a produção de vacinas contra os vírus da influenza A e B começaram logo depois que os seus agentes etiológicos foram reconhecidos como responsáveis por uma entidade clínica. De acordo com Bridges et al. (2004), foi em 1945 que se aprovou a primeira vacina para uso comercial nos EUA. Esta vacina, que era uma vacina inativada de vírus inteiros (“whole virus”) da influenza, foi testada em recrutas militares e estudantes. Naquela época, era de grande interesse que se dispusesse de uma vacina contra a influenza, devido à experiência negativa vivida por milhares de pessoas, especialmente as de tropas americanas que morreram de Gripe Espanhola, em questão de meses, durante a Primeira Guerra Mundial (Bridges et al., 2004).

Em resposta à elevada morbidade e mortalidade vivenciada durante a pandemia que ocorreu nos anos de 1957 e 1958 conhecida como Gripe Asiática, o governo dos EUA passou a recomendar o uso de vacinação contra influenza em portadores de doenças crônicas, em indivíduos de 65 anos ou mais e em mulheres grávidas. Esta recomendação foi feita mesmo sem haver na época estudos de eficácia e efetividade para estas populações de alto risco.

A melhor estratégia de prevenção e de controle da influenza sazonal e pandêmica nos últimos 60 anos é a vacinação. Entretanto, o processo de produção da vacina é complicado e difícil. Uma razão para isto é que o vírus requer monitoramento global e contínuo e reformulação frequente das cepas vacinais. Outra razão é a rápida disseminação do vírus durante as epidemias sazonais, bem como ocasionais pandemias, significando que cada passo no processo da vacina deve ser completado dentro de prazos muito curtos de produção e de distribuição. Em resposta às realidades impostas pelos vírus da influenza, um processo altamente funcional tem envolvido por décadas os setores

privado e público os quais vêm trabalhando em conjunto para desenvolver e produzir a vacina de influenza (WHO, 2007).

Desde 1971, a OMS recomenda formalmente a composição das vacinas contra a gripe com base nas informações fornecidas pelo GISRS, atualmente pela GISN (WHO, 2007). Esta Rede processa em torno de 150.000 a 200.000 amostras respiratórias por ano, sendo partilhados cerca de 5.000 vírus pelos Centros Nacionais de Influenza (NIC) os quais são caracterizados antigênica e geneticamente. Além de identificar novos subtipos do vírus e de conhecer a evolução molecular dos vírus, as informações obtidas por meio da GISN têm possibilitado à OMS conhecer e disseminar informações sobre a epidemiologia da influenza, formar uma base de dados para a seleção de subtipos para produzir as vacinas anuais de gripe, bem com atualizar os testes para diagnóstico laboratorial da influenza. Com base nos dados de vigilância, complementados por dados virológicos produzidos pela rede, a OMS formula anualmente a recomendação da composição da vacina, recomendação esta que é seguida por todos os produtores de vacina em escala global. A partir de 1998, as recomendações sobre as cepas que deveriam ser utilizadas na produção da vacina sazonal passaram a ser feitas duas vezes por ano em vez de uma, a fim de contemplarem, separadamente, subtipos que interessam o hemisfério norte e o hemisfério sul (WHO, 2007).

Em 1999, dois anos após um surto causado pelo vírus influenza A/H5N1 em Hong Kong, a OMS elaborou o primeiro “Plano Global de Preparação para Pandemia de Influenza” cujo objetivo era ajudar os Países Membros na preparação e resposta a pandemia de influenza (WHO, 1999). Este Plano foi atualizado em 2005, dando maior atenção à possibilidade de persistência de subtipos virais, tais como o A/H5N1, que circulavam em aves domésticas na Ásia desde 2003, além da previsão da ocorrência de eventos simultâneos com potencial pandêmico, como ocorreu no Canadá e na Ásia com os vírus influenza



A/H7N3 e A/H5N1, respectivamente. Em 2009, uma nova revisão incluiu contribuições de 135 cientistas de 48 países; e sua publicação, interessantemente, coincidiu com o início da emergência da pandemia pelo vírus influenza A/H1N1 (WHO, 2009).

Segundo Katz e Fischer (2011), o Plano de Preparação recomenda aos Estados Membros que se engajem na vigilância permanente de influenza para responder com presteza às informações solicitadas pela OMS. Após a revisão do Plano de Preparação, o mesmo manteve o alerta multifase de pandemia, com base na distribuição geográfica de extensão de transmissão de humano para humano, destinadas a ajudar as autoridades nacionais no planejamento e na efetivação de suas potenciais respostas a uma pandemia (Katz e Fischer 2011).

Paralelamente ao “Plano Global de Preparação para Pandemia de Influenza”, em 2002, a OMS preparou a “Agenda Global de Influenza”, que procurava fornecer orientação imparcial e priorizada aos Estados Membros sobre as ações de controle de influenza, a seleção de prioridades e o apoio para atividades que possibilitariam angariar fundos para desenvolver tais ações de controle. Esta Agenda fazia-se necessária à medida que, segundo a OMS, até o início de 2001, apenas 50 países tinham uma política de prevenção de influenza estabelecida; e, mesmo em países desenvolvidos, as coberturas vacinais eram baixas. Por outro lado, nos países em desenvolvimento, o impacto da carga da influenza era pouco compreendido, bem como não havia recursos financeiros destinados ao desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle de doenças infecciosas transmissíveis de maneira geral (WHO, 2002a, b).

Com a Agenda Global de Influenza pretendia-se estabelecer um conjunto de atividades priorizadas que mobilizasse algumas ações de saúde pública, com o objetivo de reduzir a morbidade e mortalidade devido à ocorrência de epidemias de influenza, bem como preparar os Estados Membros para enfrentar a próxima

epidemia/pandemia de influenza.

Ainda como forma de fortalecer a vigilância da influenza, em 2006, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) propõe a implantação de um Sistema de Vigilância Sentinela de influenza com objetivo de detectar surtos de doenças respiratórias virais; determinar características epidemiológicas da influenza e outras doenças respiratórias virais nas Regiões das Américas; vigiar o vírus da influenza e formular recomendações para a composição anual das vacinas; determinar concordância genética entre a vacina e os subtipos que estão em circulação e detectar oportunamente o aparecimento de novos subtipos; calcular a carga das doenças transmissíveis “tipo influenza” e Infecção Respiratória Aguda Grave em humanos (IRAG); e, por último, orientar a formulação de políticas e diretrizes para a prevenção e controle de influenza e para estabelecer as bases para estudos futuros sobre a repercussão das intervenções de prevenção e controle (PAHO/CDC, 2006).

Com relação às políticas de vacinação recomendadas em diferentes países, van Essen et al. (2003) apresentaram um estudo realizado no início do ano de 2000 mostrando que, para os idosos e indivíduos de alto risco, as recomendações eram semelhantes nos países desenvolvidos (América do Norte, Europa Ocidental, Austrália, Nova Zelândia e Japão). Apenas os EUA recomendavam a vacinação aos maiores de 50 anos e oito países recomendavam a vacinação para gestantes no terceiro trimestre (EUA, Suíça, Polônia, Rússia, Austrália, Nova Zelândia, Israel). Nessa época, nenhum país recomendava a vacinação de crianças, com exceção da província de Ontário no Canadá que recomendava a vacinação para toda a população maior de seis meses.

Mais recentemente, Blank et al. (2009) mostraram que todos os países da Europa adotam políticas oficiais para a vacinação da influenza e recomendam a vacina para todos os idosos. Os autores realizaram uma avaliação de cobertura

vacinal em 11 países da Europa durante dois anos consecutivos. Os resultados do estudo mostraram que, na temporada de 2007/08, as coberturas vacinais continuavam baixas e variavam de 9,5% na Polônia a 28,7% no Reino Unido.

Segundo Mereckiene et al. (2010), desde 2007, o Novo Projeto Europeu Integrado de Esforço Integrado e Colaboração de Vacina (VENICE) e o Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças (ECDC) conduziram dois inquéritos com plataforma de internet, relacionados à vacinação nacional de influenza sazonal em conjunto com 27 Estados Membros da União Europeia (EU), Noruega e Islândia (n=29). O primeiro inquérito foi realizado em janeiro de 2008 e forneceu informações básicas sobre as políticas de vacinação de influenza e sobre os programas de vacinação dos países dos Estados Membros da União Europeia e da Área Econômica Europeia. O segundo estudo foi realizado em julho de 2009 e identificou recomendações específicas para diferentes grupos de risco em cada país e dados de cobertura relativos a 2006 e 2007.

Os resultados mostraram que apenas dois países recomendaram a vacinação para todos os grupos de idade (Áustria e Estônia); seis países recomendaram a vacinação para menores de 18 anos, levando em consideração grupos de risco. A Finlândia foi o único país que introduziu a vacinação de rotina para crianças de seis meses a três anos de idade desde a temporada de 2007-2008. Outros países também passaram a recomendar vacinação na infância, mas ainda não a haviam incluído na rotina dos programas. Quanto aos idosos, todos os países recomendaram a vacinação a este grupo da população com diferenças na idade mínima alvo, variando de 50 a 65 anos de idade (Mereckiene et al., 2010).

No Continente Americano, um levantamento da Organização Panamericana de Saúde (OPAS, 2012) mostra que dos 45 países das Américas do Norte, Central, América do Sul e Caribe, 39 possui política de vacinação para

crianças de seis meses a no mínimo 18 meses (Bermudas) e no máximo 9 anos de idade (Montserrat), sendo que 44% realiza vacinação em crianças até 23 meses de idade. Com relação aos adultos, 38% vacinam adultos maiores de 60 anos de idade; na América do Sul esta proporção é de 55% e 47% os maiores de 65 anos de idade e na América do Sul 45% vacinam este grupo da população.

#### **1.4 Estratégias de vacinação**

A vacina contra influenza está sendo utilizada primordialmente para a prevenção das complicações oriundas de infecções causadas pelos vírus da influenza em grupos populacionais de maior vulnerabilidade, como o de idosos. Geralmente, a estratégia mais empregada para alcançar esta população são as campanhas de vacinação as quais são realizadas na maior parte dos países desenvolvidos, visando a vacinar os idosos por serem o grupo populacional de maior crescimento e por apresentarem alta frequência de doenças crônicas, que podem se agravar com a ocorrência de uma infecção pelo vírus da influenza (Jefferson et al., 2005). O maior benefício esperado pela vacinação contra influenza em idoso é a redução de casos graves, pois os casos moderados e leves, bem como, absenteísmo e perda na produtividade não são considerados objetivos importantes para esta população (Cunha et al., 2005).

Em 2004, visando a reduzir a morbidade, o número excessivo de internações, a mortalidade de idosos, o número de prescrições de antibióticos e o absenteísmo, tanto de escolares quanto de seus responsáveis, o Comitê Assessor em Práticas de Imunização dos Estados Unidos (ACIP – CDC/EUA) e o Comitê Assessor Nacional em Imunização do Canadá (NACI) passaram a recomendar a imunização de crianças de 6 a 23 meses como uma medida de saúde pública; e,

também, de trabalhadores dos serviços de saúde e de pessoas que têm contato íntimo com crianças nesta mesma faixa etária (Jefferson, 2005). Esta recomendação passou a ser seguida nessa mesma temporada de inverno. Em 2006, com objetivo de ampliar a prevenção da influenza, os EUA adicionaram o grupo de crianças de 24 a 59 meses e de seus contatos domiciliares (Harper, 2005). E, em 2007, crianças de até oito anos de idade foram incluídas na recomendação de vacinação (Fiore et al., 2009).

Em agosto de 2008, foi incorporada às recomendações a vacinação de crianças de seis meses a 18 anos, para começar na temporada de 2008-2009 ou no mais tardar 2009-2010 (Fiore et al., 2008). No ano seguinte, como forma de aumentar a proteção aos grupos de maior risco para complicações decorrentes de uma infecção por influenza, também foi recomendada a vacinação de profissionais de saúde, que servem de fonte de transmissão do vírus da gripe, como aqueles que atuam na assistência individual de casos de infecção respiratória e os que trabalham em asilos e creches. No entanto, de acordo com Fiore et al. (2009), os níveis de cobertura vacinal nestes grupos necessitam aumentar em muito.

Outros grupos de risco para receber a vacina sazonal são os encarregados em dar respostas aos surtos de influenza aviária em aves, os trabalhadores na avicultura e os trabalhadores da saúde que porventura cuidarão dos avicultores que adquiriram influenza de aves. Esta medida visa a reduzir o risco de haver co-infecção com os vírus humanos (Fiore et al., 2009).

Em 2010, os EUA fizeram uma mudança importante nas recomendações para vacinação de rotina, representando grande expansão em relação à população alvo a ser atingida, pois foi incorporado o grupo de adultos de 19 a 49 anos de idade (Fiore et al., 2010). Em 2009, a vacinação já havia sido recomendada para 85% da população dos EUA, com base em fatores de risco relacionados a complicações associadas à influenza, e o grupo populacional de 19

a 49 anos permaneceu fora das recomendações (Fiore et al., 2009).

Como forma de ampliar a proteção da vacina contra influenza para outros seguimentos da sociedade, alguns autores têm estudado a efetividade da vacina influenza, tanto a inativada quanto a atenuada, em crianças em idade escolar (de seis a 18 anos). Os resultados de tais estudos têm indicado que este segmento é muito grande e suscetível para adquirir influenza. E mais, que tais crianças apresentam elevadas taxas de ataque de influenza, com risco elevado de complicações e hospitalizações relacionadas com a infecção por influenza (Neuzil et al., 2002; Izurieta et al., 2000).

Além disso, os escolares são os maiores responsáveis por levar a influenza para os domicílios e representam um dos principais fatores de disseminação da influenza (Monto et al., 1969). Segundo Loeb et al. (2010), os escolares seriam os principais “reservatórios” e “vetores” dos vírus influenza em uma comunidade.

Desta maneira, a vacinação de crianças em idade escolar pode resultar em benefícios para sociedade, principalmente para os idosos e contribuir para mudar o curso de uma epidemia, na medida em que não só protege as crianças, como permite a interrupção da cadeia de transmissão da doença.

Após a implantação de um programa de vacinação para escolares em Tecumseh (Michigan - EUA), (Monto et al., 1970) demonstraram que a taxa de doença respiratória em Adrian (município vizinho, utilizado como controle) apresentou-se três vezes mais elevada na temporada de influenza (10 semanas). Salienta-se que as taxas de doenças respiratórias de ambos os municípios foram baseadas em informações provenientes do sistema de vigilância dos municípios, isto é, não foram calculadas entre dois grupos específicos de escolares vacinados e não vacinados, e sim, para a população como um todo de Tecumseh e de Adrian.

Em ensaio clínico controlado com placebo realizado na União Soviética, Alexandrova et al. (1986) mostraram que a vacina bivalente contra influenza apresentou efetividade de 50%, o que foi demonstrado pelas taxas de incidência menor no grupo vacinado (12,6% - crianças de 3 a 6 anos e 3,9% - crianças de 7 a 15 anos) do que nos não vacinados (26% e 8,02%, respectivamente).

Rudenko et al. (1993) realizaram um ensaio clínico com escolares de 7 a 14 anos de idade, durante duas temporadas de influenza, os quais receberam vacina viva atenuada ou vacina inativada contra influenza ou placebo. Os resultados do estudo mostraram que as taxas de vacinação de crianças com vacina viva atenuada foram inversamente relacionadas às taxas de doença no quadro de funcionários e nas crianças não vacinadas das escolas, sugerindo que a vacina interferiu na transmissão da doença, pois protegeu indiretamente este grupo de pessoas. Os autores concluem que este efeito, conhecido como “imunidade de rebanho”, deve ser o objetivo das estratégias nacionais de vacinação as quais vacinam regularmente crianças em idade escolar, porque os resultados indicam a factibilidade de controlar a influenza em uma comunidade.

Hurwitz et al. (2000) realizaram um ensaio clínico controlado e randomizado na Califórnia, com crianças que frequentavam creche (de 24 a 60 meses). Ao final do estudo, os autores verificaram que a vacina contra influenza foi mais efetiva para os contatos domiciliares de escolares vacinados, sendo que houve uma redução de 50% nas taxas de doença respiratória e de 80% para doença respiratória febril ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), quando comparado com os contatos domiciliares de escolares não vacinados. Os resultados mostraram, também, que a vacinação na creche resultou em diminuição de 16% nas infecções do trato respiratório ( $p=0,10$ ), de 42% nas infecções respiratórias com febre ( $p=0,04$ ) e de 47% nas infecções respiratórias com temperatura superior a  $38^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,04$ ). Destaca-se que a efetividade vacinal para os contatos domiciliares não vacinados

de 5 a 17 anos de idade foi de 50% para doença respiratória ( $p=0,01$ ) e de 80% para doença respiratória com febre inferior ou superior a  $38^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,01$ ).

Um estudo realizado por Reichert et al. (2001) examinou o efeito indireto do Programa Japonês de Vacinação contra Influenza no qual a vacinação com duas doses de vacina contra influenza era compulsória para crianças de 5 a 15 anos de idade, no período de 1977 a 1987 (cobertura vacinal de 80% dos escolares). O Programa resultou em 39.000 a 47.000 vidas preservadas a cada ano e quando o programa foi interrompido, as taxas de excesso de mortalidade atribuível à influenza entre os idosos retornaram aos níveis em que se encontravam no período anterior ao Programa.

Estes resultados mostram a importância da vacinação em massa de crianças em idade escolar em termos de indução de imunidade de rebanho, ou seja, de proteger outras camadas da população por meio da interrupção da cadeia de transmissão da doença intradomiciliar. No caso do Japão, o grupo mais beneficiado foi a população idosa, tendo sido verificada uma redução no excesso da mortalidade deste grupo populacional por todas as causas (10.000 a 12.000 casos por ano) e por pneumonia e influenza (37.000 a 49.000 casos por ano), ou seja, para cada 420 crianças vacinadas, evitou-se cerca de um óbito de pessoa idosa. Quando o Programa de Vacinação foi interrompido no Japão, as taxas de excesso de mortalidade tornaram a se elevar (Reichert et al., 2001).

Como forma de demonstrar a efetividade da vacinação universal no Japão, Kawai et al. (2011) realizaram uma revisão da ocorrência dos surtos em apenas uma escola no período de 24 anos. Os autores avaliaram a efetividade da vacina contra a influenza por meio da cobertura vacinal, que variou amplamente nos diferentes cenários: de 2,4%, no período de não vacinação, até 96,5%, no período de vacinação compulsória. Os resultados do estudo revelaram que a vacinação em massa foi efetiva para reduzir o número de dias de aula cancelados



e o absenteísmo escolar.

Com intuito de avaliar o efeito de um programa de vacinação em crianças, com base em escolas, King et al. (2006) realizaram um ensaio comunitário em 28 escolas de quatro estados americanos e selecionaram aleatoriamente 11 escolas para receber vacina contra influenza viva atenuada; nas demais escolas, designadas escolas controles, as crianças não foram vacinadas. Os resultados do estudo mostraram que ambos os grupos apresentaram aumento nas taxas de absenteísmo, entre o período basal e o período definido com de surto. No entanto, analisando separadamente as escolas de intervenção foi possível observar que as crianças não vacinadas apresentaram taxas de absenteísmo significativamente mais elevadas do que as crianças vacinadas.

Após a vacinação em massa com a vacina atenuada contra influenza, no estado de Maryland, na temporada de 2005-2006 (um condado) e nas temporadas de 2006-2007 e 2007-2008 (todos os 24 condados do estado), King et al. (2010) observaram redução importante no número de visitas médicas para atendimento de IRA, em adultos de 19 a 64 anos, nas três temporadas, e para os menores de cinco anos, na temporada de 2005-2006. Os autores atribuíram efeitos de imunidade indireta como causa para estes resultados.

Em estudo de vacinação em larga escala realizado no Canadá, Loeb et al. (2010) encontraram 61% de proteção indireta contra influenza entre os indivíduos que não receberam a vacina inativada. Os resultados deste estudo mostraram ainda que é possível induzir imunidade indireta ou de rebanho em uma comunidade, vacinando-se em torno de 80% das crianças de 3 a 15 anos de idade.

Por inúmeras razões já referidas anteriormente, a vacina é a melhor estratégia disponível para a prevenção da influenza e suas consequências.

Entretanto, o número reduzido de estudos de avaliação da efetividade das vacinas de influenza resulta na falta de previsões reais sobre os efeitos do vírus, bem como da vacina em diferentes grupos etários. Por isso, até o presente momento, não foi possível a adoção de estratégias mais adequadas para ampliar a prevenção da influenza de maneira efetiva, frente à iminência de uma pandemia. Além disso, é necessário comprovar que a vacinação em crianças produz impacto positivo nos contatos domiciliares das crianças vacinadas.

Na maior parte do mundo, a vacinação contra a influenza ocorre em forma de campanhas prolongadas, em geral, de duas semanas. O período para a realização dessas campanhas deve ser anterior ao período de maior circulação do vírus na população das diferentes regiões dos países. A população alvo, geralmente, é o grupo formado por adultos maiores de 60 anos e por pessoas consideradas de maior risco para a doença e suas complicações.

De acordo com Cunha et al. (2005), foram poucos os estudos sistematizados brasileiros que avaliaram o impacto das campanhas de vacinação (Cunha et al., 2005). No entanto, dos resultados disponíveis, a maioria relatou os efeitos positivos quanto à queda das taxas de incidência e de internação por quadros graves de influenza e de outras Infecções Respiratórias Graves, não somente em populações de idosos como também em crianças e adolescentes (Brondi e Silva, 2000; Silvestre et al., 2002).

Um estudo mais recente em nosso meio, Daufenbach (2008) realizou uma análise de bancos de dados secundários da morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza (pneumonia, influenza, bronquite e obstrução crônica de vias respiratórias). Estes dados mostraram a diminuição dos coeficientes de morbidade entre os períodos anterior e posterior à introdução das campanhas de vacinação contra influenza, compreendendo os anos 1992 a 1998 e de 1999 a 2006, com taxas 24,05 e 20,08 internações por 1.000 idosos, respectivamente.

Já no estudo em que se realizou uma análise dos dados secundários de mortalidade pelas mesmas causas relacionadas acima, para o período de 1992 a 2005, não foi possível identificar nenhuma diminuição nos coeficiente de mortalidade para o período posterior à introdução das campanhas (126,12 e 138,37 óbitos por 10 mil habitantes, respectivamente). Entre os fatores que dificultaram a avaliação do impacto real das campanhas anuais de vacinação, segundo Campagna (2007), destacaram-se a complexidade da identificação dos óbitos por doenças respiratórias relacionadas ao vírus da influenza, a falta de diagnóstico etiológico dessas infecções e a circulação de outros vírus respiratórios, bem como a imunogenicidade da vacina, a concordância antigênica entre a vacina e os subtipos virais circulantes, o estado de saúde do vacinado, a cobertura e homogeneidade da cobertura vacinal e os fatores ambientais. Atenção deve ser dada às informações sobre as causas de morte, que apresentaram expressiva melhoria na sua definição ao longo da década de 2000 a 2009, quando foram feitos esforços importantes para o aprimoramento e o aperfeiçoamento da qualidade dos dados de mortalidade tanto pelo Ministério da Saúde quanto pelas Secretarias Estaduais e Municipais (Duncan et al., 2010). Segundo os dados existentes no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), *“esse fenômeno ocorreu especialmente para as regiões Norte e Nordeste, onde os percentuais de óbitos por causas mal definidas correspondiam a 24,3% e 30,3% em 1999, caindo para 17,7% e 17,2% em 2005, respectivamente”* (Campagna, 2007).

Alguns grupos populacionais, como os portadores de doenças crônicas e os pacientes imunossuprimidos, estão mais sujeitos a desenvolverem complicações relacionadas à influenza. Além desses, os trabalhadores da área da saúde e outros pacientes também têm risco acrescido de adquirirem influenza durante surtos hospitalares, uma vez que estão em contato com pacientes no meio hospitalar e na comunidade.

Um estudo de revisão realizado por Salgado et al. (2002) mostrou que as taxas de ataque de trabalhadores da saúde variaram de 11% a 59%. Desta forma, a vacinação deste grupo de profissionais deveria alcançar cobertura de 100% entre aqueles que não têm contraindicação médica. Na prática, não é isto o que vem acontecendo em vários países; relatórios dos Inquéritos Nacionais de Saúde dos EUA (NHIS) apresentaram taxas de cobertura variando de 49 a 53% nas temporadas de 2006 a 2008 (Fiore et al., 2010). No Brasil, em um estudo realizado com pacientes adultos atendidos no Ambulatório de Clínica Médica de São Paulo (SP), foi encontrada uma taxa cobertura vacinal de 19,7% entre os trabalhadores da área da saúde (Bellei et al., 2007b).

### **1.5 A vacinação contra influenza no Brasil**

O Ministério da Saúde implantou a vacinação contra gripe no Brasil em 1999 com o objetivo de proteger os grupos de maior risco contra as complicações da influenza, ou seja, os idosos e os portadores de doenças crônicas (doenças pulmonares ou cardiovasculares, imunocomprometidos, transplantados, dentre outros). Na primeira campanha, a faixa etária alvo foi a de maiores de 65 anos de idade, sendo esta expandida aos maiores de 60 anos de idade, no ano de 2001 (Brasil, 2006). Nos últimos cinco anos (2007-2011), as Campanhas Nacionais de Imunização alcançaram coberturas que variam de 72,3% a 84,7% (Brasil, 2012).

Em 2001, o Governo Brasileiro estabeleceu um acordo de transferência de tecnologia entre o Instituto Butantan, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e a Sanofi-Pasteur/Aventis no qual foi previsto o início da produção da vacina nacional no Instituto Butantan a partir de 2009. Por isso, fez-se necessária a realização de estudos que complementassem o conhecimento já existente sobre

a vacina, entre eles segurança, imunogenicidade e composição aperfeiçoada com o emprego de sistemas adjuvantes.

No ano de 2010, pesquisadores do Instituto Butantan, em colaboração com o Instituto Adolfo Lutz da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; e com a Universidade de São Paulo (Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública, Instituto de Medicina Tropical e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina), realizaram um ensaio clínico de fase I multicêntrico, aleatorizado, duplo-cego controlado com placebo, com o objetivo de avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina influenza A/H1N1 2009, com diferentes composições de adjuvantes (Monofosforil lipídico – MPL, Hidróxido de Alumínio e Esqualeno) ou sem adjuvantes. Os resultados deste estudo indicaram que os sistemas de adjuvantes utilizados foram seguros, inclusive o MPL (derivado da *Bordetella pertussis*), em diferentes composições com esqualeno e hidróxido de alumínio. Com isso, ficou demonstrada a possibilidade de produção da vacina influenza com sistemas adjuvantes a fim de economizar antígeno e de aumentar a capacidade de produção da vacina (Precioso et al., 2011).

Estes resultados abriram as portas para novas estratégias com a vacina influenza produzida no Brasil. Estes indicaram que a vacina a ser produzida no Instituto Butantan poderia ser utilizada em maior escala, alcançando diferentes grupos populacionais, além daqueles comumente adotados em outros países.

Uma revisão sistemática realizada por Luna e Gattás (2010) confirma que, embora a campanha de vacinação dos idosos apresente um aparente sucesso no Brasil, são poucos os estudos que demonstram a efetividade desta iniciativa. Nessa revisão, os autores apresentaram estudos com resultados modestos em termos de redução da mortalidade e de internação hospitalares por causas relacionadas à influenza. Além disso, não se evidenciaram mudanças no perfil de morbimortalidade por influenza nas regiões Norte e Nordeste do país onde a

campanha ocorre na mesma época das demais regiões, independentemente de diferenças no padrão de sazonalidade da influenza nas zonas equatorial e tropical.

## **1.6 A pandemia de Influenza A/(H1N1)2009**

Em março de 2009, um novo subtipo do vírus da influenza A foi identificado no México e, devido à transmissão generalizada de humano a humano, em junho de 2009, a OMS declarou a ocorrência de uma pandemia (WHO, 2009). Embora a maioria dos casos tenha envolvido humanos, a gripe pandêmica causada pelo vírus influenza A/(H1N1)2009 infectou secundariamente suínos e aves, e também foi relatada em um pequeno número de casos em outros mamíferos (Garten et al., 2009).

Os dois primeiros casos de doença respiratória febril com diagnóstico etiológico definido como vírus da influenza A/(H1N1)2009 ocorreram em crianças que residiam em municípios vizinhos do sul da Califórnia - EUA. Os vírus dos dois casos estavam intimamente ligados geneticamente e continham uma combinação única de segmentos gênicos que anteriormente não tinham sido relatados em suínos ou humanos nos Estados Unidos ou em qualquer outro lugar. Nenhuma das crianças teve contato com suínos e a fonte da infecção é desconhecida. A hipótese foi a da emergência de um vírus rearranjado, com segmentos de genoma de vírus de influenza A (H1N1) humana, suína e aviária.

De acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil, 2010), a pandemia acometeu 193 países e causou 12.799 óbitos confirmados laboratorialmente em 2009 (0,19 casos por 100.000 pessoas).

Embora não fosse um novo subtipo de influenza A em humanos, com uma

nova hemaglutinina, havia a preocupação de que esse novo vírus de gripe “suína” A/(H1N1)2009 pudesse ser substancialmente diferente dos subtipos já anteriormente conhecidos de influenza humana A (H1N1), pois uma grande proporção da população poderia ser suscetível à infecção, e que a estirpe da vacina sazonal da gripe A/(H1N1)2009 não pudesse fornecer proteção.

Com base nas definições de fases de alerta de pandemia, em 25 de abril de 2009 a OMS declarou a Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (ESPII) para a gripe e, em seguida, passou de fase de alerta de pandemia 3 para 4, devido ao grande aumento no número de casos. Dois dias depois, a ESPII passou de fase 4 para 5; e, em junho, quando a epidemia alcançou todos os continentes, o alerta de pandemia mudou de fase 5 para 6.

Desde a declaração de pandemia, o Brasil se manteve em estado de alerta, porém, somente em 16 de julho de 2009, após investigações epidemiológicas, o Ministério da Saúde reconheceu que a transmissão havia se tornado sustentada no país, embora, desde a semana epidemiológica 27 (05 a 11 de julho) (ANEXO A), dos casos notificados, apenas 5% apresentaram vínculos com viagens ou com contato com viajantes internacionais (Brasil, 2010).

A partir deste momento, no Brasil, passam a ser de notificação imediata apenas os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave que foram definidos por: febre, tosse e dispneia e o monitoramento de casos graves com evolução para óbito, independentemente da sintomatologia. A justificativa para a tomada desta medida foi a de que, segundo a SVS (2010), *“após a declaração de transmissão sustentada, o Ministério da Saúde em articulação com as Secretarias de Saúde dos Estados e Municípios realiza a vigilância epidemiológica de **Síndrome Respiratória Aguda Grave** (SRAG). O Ministério da Saúde prioriza entre os casos de **síndrome gripal** a notificação, a investigação, o diagnóstico laboratorial e o tratamento dos casos com **SRAG** e de pessoas com **fatores de risco** para*

*complicação pela doença, como: menores de 2 e maiores de 60 anos de idade, gestantes, portadores de doenças crônicas, imunodeprimidos, entre outros fatores. Esta estratégia foi orientada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e está sendo adotada pelos países com transmissão sustentada, uma vez que qualquer pessoa que apresente **síndrome gripal** é um caso potencial de influenza A (H1N1)”* (Brasil, 2010). [Grifos meus].

O coeficiente de incidência de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por influenza A/(H1N1)2009, no Brasil, foi de 14,5 casos por 100.000 habitantes, em 2009. Sendo que a pandemia afetou com maior intensidade as regiões Sul e Sudeste (66,2/100.000 e 9,7/100.000 habitantes, respectivamente). Até a semana epidemiológica 47 (de 22 a 28 de novembro), foram confirmados 30.055 casos de SRAG por algum vírus influenza, sendo que a proporção de influenza pandêmica foi de 93% (27.850/30.055) e de influenza sazonal foi de 7% (2.205/30.055). Padrão similar ao observado pela Rede Global de Vigilância da Influenza da OMS, que registrou 93% de influenza pandêmica entre todos os vírus de influenza monitorados no mundo (Brasil, 2010).

No Estado de São Paulo, em 2009, foram confirmados 12.002 casos de Influenza pandêmica A/H1N1 (2009) e 578 óbitos, dentre estes, 56 óbitos em gestantes (São Paulo, 2011).

### **1.7 Efetividade da vacina sazonal contra o vírus pandêmico da influenza A/(H1N1) 2009**

No início da pandemia não se tinha informações sobre a efetividade das vacinas sazonais do hemisfério sul de 2009 para o subtipo pandêmico A/H1N1 2009 e considerando a gravidade e a rapidez com que a doença se disseminou por todos os continentes já nos primeiros meses, alguns pesquisadores deram



início a pesquisas de laboratório, no intuito de verificar se indivíduos que vinham recebendo vacinas durante as diversas temporadas de gripe tinham algum tipo de imunidade para o novo vírus pandêmico e se a vacina sazonal disponível para a temporada de 2009 era efetiva ao novo vírus pandêmico.

Em setembro de 2009 foi publicado um ensaio usando microneutralização para medir anticorpos cruzados do vírus pandêmico em amostras de sangue estocadas no CDC de indivíduos doadores de sangue, ou que haviam sido vacinados recentemente ou ainda que tinham sido vacinados contra influenza suína em 1976. Os resultados mostraram que entre as crianças de 6 meses a 9 anos não foi detectada reação cruzada de anticorpos contra o vírus A/H1N1 2009 naquelas que haviam recebido A/H1N1 sazonal. A vacinação sazonal utilizando a vacina influenza trivalente inativada resultou em aumento de 22% no nível de reação cruzada para adultos entre 18 a 64 anos de idade. Estratificando novamente as faixas etárias, observou-se um aumento de menos de 5% para indivíduos de maiores de 60 anos de idade (Hancock et al., 2009).

Utilizando amostras de soro estocadas pelos CDC dos EUA, pesquisadores desenvolveram um estudo para verificar a importância que havia para a prevenção do vírus da influenza A/(H1N1)2009 um indivíduo ter recebido vacina de influenza sazonal em anos anteriores. Os dados sugeriram que os indivíduos que haviam recebido a vacina em períodos recentes (2005-2009) muito provavelmente não estavam produzindo anticorpos protetores para o vírus pandêmico e que seria necessário o desenvolvimento de uma vacina com cepa específica para o novo vírus para uma proteção ótima contra o mesmo entre as pessoas de todas as idades (estimou 10% de efeito protetor para a vacina sazonal) (Katz et al., 2009).

Kelly et al. (2010) realizaram na Austrália uma avaliação de efetividade da vacina sazonal do hemisfério sul. Numa primeira análise, não foram encontradas

evidências de que a vacina conferiu alguma proteção contra o vírus influenza A/(H1N1)2009. Entretanto, quando a análise se restringiu às quatro semanas de maior pico da epidemia, período em que 90% dos casos foram detectados, verificou-se que houve proteção para 24% dos vacinados para todas as idades e 20% de proteção para o grupo de 5 a 49 anos de idade.

Em avaliação de efetividade de vacina realizada por Garcia-Garcia et al. (2009), os resultados mostraram que a vacina sazonal protegeu casos graves da doença, uma vez que os vacinados apresentaram taxas de mortalidade menores do que as dos não vacinados (0/8 0% e 18/52 – 35%,  $p < 0,005$ ). A efetividade da vacina dos casos confirmados laboratorialmente para influenza A/(H1N1)2009 foi de 73% (IC 34% a 89%).

Lee et al. (2010), em estudo prospectivo para avaliar soroconversão de anticorpos antes e depois da vacinação, também mostraram que pode haver proteção cruzada de anticorpos com o subtipo pandêmico, embora menor do que quando comparado com o subtipo com maior concordância com a vacina (de 12% a 44% dos indivíduos que receberam a vacina trivalente inativada apresentaram aumento de títulos na neutralização de anticorpos contra a cepa A/Brisbane/59/2007).

Os estudos relacionados acima, os quais avaliaram a efetividade da vacina contra influenza, de uma forma ou de outra, mostraram que há benefícios na vacinação de escolares visando à proteção das crianças e dos seus contatos domiciliares. Por isso, optou-se em realizar estudo semelhante, a fim de verificar se a vacina contra influenza apresenta resultados também semelhantes quando administrada em crianças residentes em nosso país.

O presente estudo teve por objetivo avaliar a efetividade da vacinação contra influenza em escolares no município de São Paulo, como forma de verificar a efetividade direta e indireta, ou seja, a diminuição na incidência de Infecções

Respiratórias Agudas (IRA), influenza confirmada laboratorialmente (ICL), influenza sazonal e influenza pandêmica A/(H1N1)2009, tanto entre as crianças vacinadas quanto entre seus contatos domiciliares não vacinados.

Entende-se que os resultados encontrados, além proporcionarem maior conhecimento sobre a vacina em si, abrirão novas possibilidades de mudanças de estratégias de vacinação. Pois, considerando que se demonstre que a vacina é efetiva para interromper a cadeia de transmissão da influenza entre escolares e seus contatos domiciliares, tais resultados poderão servir de instrumento aos definidores de políticas de saúde, no que se referem ao aperfeiçoamento e à ampliação da estratégia de vacinação atualmente utilizada no Brasil, com vistas a diminuir a carga da influenza em nossa sociedade.

## 2 OBJETIVOS

---

### 2.1 Objetivo Geral

Estimar a efetividade direta e indireta da vacinação contra influenza em escolares do município de São Paulo.

### 2.2. Objetivos específicos

- a) Descrever a distribuição temporal das IRA, influenza confirmada laboratorialmente, influenza sazonal e influenza pandêmica A/(H1N1)2009, nas crianças vacinadas e não vacinadas e seus contatos domiciliares;
- b) Verificar as taxas de incidência de IRA, influenza confirmada laboratorialmente, influenza sazonal e influenza pandêmica A/(H1N1)2009 entre as crianças vacinadas e não vacinadas e seus contatos domiciliares;
- c) Verificar efetividade da vacina influenza sazonal do hemisfério sul de 2009 entre os escolares e contatos domiciliares na prevenção de IRA, influenza confirmada laboratorialmente, influenza sazonal e influenza pandêmica A/(H1N1)2009;
- d) Identificar fatores associados à ocorrência de IRA, influenza confirmada laboratorialmente, influenza sazonal e influenza pandêmica A/(H1N1)2009 entre as crianças vacinadas e não vacinadas e seus contatos domiciliares.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

---

### 3.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um Ensaio Comunitário Randomizado de Intervenção no qual o grupo experimental recebeu a vacina contra influenza (VCI) e o grupo controle recebeu as vacinas contra *Neisseria meningitidis* sorogrupo C (meningococo C) conjugada (Lilenfeld e Lilienfeld, 1994). Para os menores de 9 anos de idade, foi aplicada também uma dose de vacina contra a varicela, como forma de imitar o grupo experimental que recebeu a segunda dose da vacina de influenza neste mesmo grupo etário, de acordo com esquema vacinal preconizado pelo Ministério da Saúde.

### 3.2 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Tropical e pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq no. 1053/08, 18/12/1008) (ANEXO B).

### **3.3 População do Estudo**

A população estudada foi constituída de crianças em idade escolar (de seis a dezoito anos) matriculas em um dos 54 turnos de 29 escolas de Ensino Fundamental da Diretoria de Ensino Centro-Oeste.

### **3.4 Critérios de elegibilidade**

#### **3.4.1 Critérios de inclusão**

Os critérios inclusão adotados pelo estudo foram os seguintes:

- a) ser maior do que seis (6) anos de idade;
- b) residir na área estudada;
- c) ter pais ou um responsável que compreenda os procedimentos do estudo para participar no mesmo, fornecendo um consentimento informado.

#### **3.4.2 Critérios de exclusão**

Os critérios exclusão adotados pelo estudo foram os seguintes:

- a) Ter história pregressa de anafilaxia ou hipersensibilidade a ovos, a proteína de galinha ou outros componentes da vacina contra influenza;
- b) Ser portadora de hipersensibilidade sistêmica conhecida a qualquer medicamento ou substância, inclusive a neomicina, ao formaldeído, ao Triton-X-100 (octoxinol 9) após a administração da vacina influenza ou outra vacina que contenha a mesma composição

- c) Ter alguma doença aguda grave no momento da vacinação (Ex.: febre alta, diarreia severa);
- d) Fazer uso de medicação imunossupressora;
- e) Ter participado de outro ensaio clínico nos últimos seis meses.
- f) Ter recebido outra vacina nas últimas três (3) semanas;

### **3.4.3 Poder da amostra**

O estudo assumiu para o cálculo do tamanho da amostra uma incidência esperada de IRA em 30% da amostra de escolares e em 25% dos contatos domiciliares. Considerando-se que havia 4.588 crianças matriculadas, estimou-se que cada um dos grupos de intervenção e controle teria cerca de 2.294 crianças. Estimando uma perda de 20% da amostra, teríamos 3.670 crianças que participariam do estudo. Estimou-se também que um domicílio teria, em média, quatro moradores, com isso teríamos em torno de 13.764 contatos domiciliares (cerca de 6.882 contatos domiciliares em cada grupo de alocação - experimental e de controle); estimando-se uma perda de 20% ficaríamos com 11.011 de contatos domiciliares.

Para este estudo, assumiu-se, também, que se teria em torno de 2% a 4% dos casos de IRA confirmados laboratorialmente como influenza sazonal. Desta maneira, no grupo experimental, seriam confirmados cerca de 66 casos entre os escolares e de 55 casos entre os contatos domiciliares. E no grupo de controle seriam confirmados cerca de 44 e de 110 casos, respectivamente, entre escolares e contatos domiciliares. E, no total, confirmariam 231 casos de influenza sazonal, sendo 66 entre os escolares e 165 entre os contatos domiciliares.

Com isso, considerou-se que este tamanho de amostra seria suficientemente grande para ter 80% de poder estatístico o efeito indireto da vacina tão baixo quanto 20%, com um nível de significância de 5% (erro tipo I < 0,05). O erro máximo admitido foi de 20%. (Anexo C)

### **3.5 Seleção da amostra**

Primeiramente, foram selecionados aleatoriamente 10 turnos, de um total de 54 turnos, em 29 escolas de Ensino Fundamental da Diretoria de Ensino Centro-Oeste, as quais contavam com cerca de 20.000 alunos matriculados. Utilizou-se o procedimento de amostragem sistemática para a seleção dos turnos e todas as crianças pertencentes aos 10 turnos sorteados foram incluídas na amostra, que pertenciam a 9 escolas, perfazendo um total de 4.588 crianças e adolescentes, de 6 a 19 anos de idade. O sistema de referência para o sorteio dos turnos escolares foi organizado listando-se as classes do turno matutino de todas as escolas com seus respectivos números de alunos na faixa etária de interesse, seguidos pelas classes dos turnos vespertinos (Anexo D).

Após o sorteio dos turnos, todas as crianças matriculadas foram convidadas a participar do estudo. Para tal, foram realizadas reuniões com os pais das crianças ou responsáveis por elas nas quais foram dadas explicações sobre o estudo e o que seria necessário para a criança participar do mesmo. Na ocasião, foram entregues os documentos que deveriam ser preenchidos e assinados pelos pais ou os responsáveis pela criança, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo E) e um questionário dividido em três partes (Anexo F), acompanhados de um folheto informativo sobre o estudo (Anexo G):



- a) **Planilha I - Identificação da criança; dados demográficos:** idade, sexo, data de nascimento, endereço, raça, ano de escola.
- b) **Planilha II - Caracterização do domicílio:** listagem de todos os moradores do domicílio, sexo e data de nascimento ou idade; vacinação contra influenza; número de cômodos; quantas pessoas dividem o quarto de dormir com a criança.
- c) **Planilha III - História clínica e de doença respiratória e infecciosa** da criança, imunização e terapias antimicrobianas anteriores, Solicitou-se que estes documentos fossem devolvidos até o dia da vacinação, principalmente o TCLE, que deveria ser assinado pelo responsável da criança, caso contrário, ela não receberia a vacina naquele dia.

Para os pais ou responsáveis que não puderam participar da reunião na escola, foi orientado às crianças que levassem os documentos para casa e pedissem a eles que respondessem o questionário por escrito e assinassem o TCLE. Em seguida, as crianças deveriam trazer a documentação de volta para a escola. Havia um responsável que recebia estes documentos em cada escola; em geral, foram os diretores das escolas que tiveram uma participação ativa, acompanhando e coordenando todo o processo em conjunto com a nossa equipe de trabalho.

### **3.6 Mascaramento e alocação**

Um estatístico independente do estudo realizou a alocação aleatória dos turnos das escolas que receberiam a intervenção (vacina contra influenza) e aqueles que seriam o grupo controle.

Apenas a enfermeira responsável pela execução do trabalho de campo teve acesso à informação de qual vacina foi utilizada em cada turno escolar. Nem a autora responsável pela análise dos dados, nem os profissionais do laboratório, nem os responsáveis pela vigilância das infecções respiratórias agudas e nem os familiares dos vacinados sabiam para qual grupo a criança foi alocada, e este mascaramento só foi aberto após a realização da análise dos dados.

Todas as crianças e adolescentes de 6 a 19 anos de idade matriculadas em um dos turnos sorteados das nove escolas selecionadas foram consideradas como elegíveis.

### **3.7 Vacinação dos Escolares**

Para realização da vacinação nos dez turnos selecionados das nove escolas, estabeleceu-se uma parceria com a Escola de Enfermagem da USP, que nos cedeu 26 alunos do 4º ano e com a Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, que nos cedeu cinco enfermeiros para nos apoiar na coordenação da vacinação nas escolas, de forma que cada enfermeiro coordenou as atividades de cinco estudantes.

#### **3.7.1 Operacionalização da vacinação**

Primeiramente, foi realizado o treinamento teórico-prático para preparar a equipe de campo para a vacinação. Este treinamento foi ministrado por técnicos do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE-SES/SP) e do Centro de Controle de Doenças (CCD-SES/SP). Compareceram ao treinamento os alunos da EEUSP e os cinco coordenadores da atividade de vacinação. O treinamento foi realizado na

EEUSP, num período de três horas e teve como principal objetivo a padronização da técnica de vacinação intramuscular profunda da vacina influenza.

A vacinação dos escolares foi realizada nos dias 18 e 22 de maio de 2009, nos turnos da manhã e da tarde. Para tal, cada escola recebeu uma equipe de cinco estudantes de 4º ano da Escola de Enfermagem da USP coordenadas por uma enfermeira da Secretaria de Estado da Saúde ou Secretaria Municipal de Saúde.

As vacinas, quando transportadas para o trabalho de campo, foram acondicionadas em geladeiras térmicas e mantidas em temperatura de 4 a 8 °C, como recomendado em bula. Para isso, a coordenação do trabalho de campo buscou manter tais geladeiras em local e condições adequadas para que não ocorressem alterações térmicas indesejadas.

### **3.8 Monitoramento e Coleta de dados**

#### **3.8.1 Monitoramento**

Após a realização da vacinação, foi instituída a vigilância ativa, que ocorreu no período de seis meses, com início quinze dias após a realização da vacinação. Esta atividade foi realizada por meio telefônico; sendo que diariamente, 30% das famílias participantes da amostra eram contatadas, na busca de casos de IRA. Na medida em que um caso de IRA era identificado pela busca ativa, realizava-se uma visita domiciliar para investigar as informações sobre o caso e coletar amostra de secreção nasal para confirmação de diagnóstico. Nestas visitas domiciliares foram coletadas as seguintes informações sobre a história clínica, sinais e sintomas da doença atual:

- a) dados de morbidade no período em estudo (até 15 dias antes);

- b) uso de serviços de saúde para diagnóstico e tratamento;
- c) absenteísmo: falta à escola ou ao trabalho, no caso dos contatos domiciliares, devido à enfermidade (IRA/influenza ou gripe) ou à necessidade de cuidar de algum menor morador do domicílio (Planilha V).

### **3.8.2 Definições**

Como forma de padronização dos casos identificados, foram estabelecidas as seguintes definições de casos:

**a) Caso de Infecção Respiratória Aguda (IRA):**

*Indivíduo que apresente pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: tosse, coriza, amidalite, faringite, taquipnéia, taquidispnéia, mialgia, cefaleia, inapetência, prostração, com ou sem a presença de febre;*

**b) Caso de Influenza:**

*Indivíduo que apresente pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: tosse, coriza, amidalite, faringite, taquipnéia, taquidispnéia, mialgia, cefaleia, inapetência, prostração, com ou sem a presença de febre, confirmado laboratorialmente como vírus da influenza;*

**c) Caso de Influenza sazonal:**

*Indivíduo que apresente pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: tosse, coriza, amidalite, faringite, taquipnéia, taquidispnéia, mialgia, cefaleia, inapetência, prostração, com ou sem a presença de febre, confirmado laboratorialmente como vírus da influenza sendo negativo para influenza A/(H1N1)2009;*

**d) Caso de influenza pandêmica A/(H1N1)2009:**

*Indivíduo que apresente pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: tosse, coriza, amidalite, faringite, taquipnéia, taquidispnéia, mialgia, cefaleia, inapetência, prostração, com ou sem a presença de febre, confirmado laboratorialmente como vírus da influenza sendo positivo para influenza A/(H1N1)2009;*

**e) Contato domiciliar:**

*Indivíduo que resida no mesmo domicílio de uma criança participante do estudo durante o período de estudo.*

**3.9 Composição das vacinas utilizadas**

**3.9.1 Vacina contra influenza**

A vacina contra influenza (vírus fragmentado e inativado) cepas de 2009 utilizada neste estudo foi produzida pela Sanofi Pasteur em parceria com o Instituto Butantan e era composta por três diferentes subtipos de *Myxovirus influenza* fragmentados, inativados e purificados cuja composição e concentração de antígenos hemaglutinina (HA). Esta vacina foi atualizada para a temporada de 2009 do hemisfério sul e é a que segue abaixo:

A/Brisbane/59/2007 (H1N1) .....	15 µg de hemaglutinina
A/Brisbane/10/2007 (H3N2) .....	15 µg de hemaglutinina
B/Florida/4/2006 .....	15 µg de hemaglutinina

Timerosal (conservante) .....	2 µg
Formaldeído .....	≤ 30 µg
Solução tampão q.s.p. ....	0,5 mL

O esquema vacinal seguiu a bula da vacina (Anexo H – Bulas das vacinas), que, por sua vez, atende às recomendações preconizadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI/MS):

- a) Crianças de 6 a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5 mL, via intramuscular, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,5 mL.
- b) Adultos e crianças, a partir de 9 anos de idade: 1 dose de 0,5 mL, via intramuscular.

### 3.9.2 Vacina contra doença meningocócica

A Vacina Conjugada Meningocócica é utilizada para prevenir as doenças provocadas pela bactéria *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C. Esta bactéria pode ser a causa de infecções graves, às vezes, até fatais, como a meningite e a septicemia. No ensaio de comunidade foi utilizada vacina meningocócica do grupo C, conjugada - CRM 197 produzida pelo laboratório Chiron Cooperation. Cada 0,5 mL da vacina reconstituída contém:

Oligossacarídeo meningocócico C .....	10 µg
Conjugado com proteína de CRM197 de	

<i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	12,5 a 25,0 µg
Hidróxido de alumínio .....	0,3 a 0,4 mg Al <sub>3</sub> +

A administração da vacina foi feita por via intramuscular.

### 3.9.3 Vacina contra varicela

A vacina contra varicela é utilizada para prevenir as crianças contra a varicela ou catapora. No ensaio de comunidade foi utilizada a Varicella Vaccine - GCC INJ produzida pelo laboratório Biogenetech Co., Ltd./Green Cross Corp. A vacina é uma preparação liofilizada de vírus atenuado da varicela. Cada 0,7 mL da vacina reconstituída contém:

Vírus atenuado de varicela .....	NLT 1.400 PFU
Sacarose .....	25 mg
Glutamato de sódio .....	0,55 mg
Gelatina .....	12,5 mg
Cisteína .....	0,25 mg
Ácido etilenodiaminotetracético .....	0,25 mg
Fosfato de sódio, dibásico .....	q.s.
Fosfato de sódio, monobásico .....	q.s.
Frasco anexo:	
Água para injeção (diluyente) .....	0,7 mL

A administração da vacina foi feita por via intramuscular.

### 3.10 Análise Laboratorial

As amostras de secreção nasal foram coletadas em pote de plástico e encaminhadas ao Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo (IMT-USP) onde foram armazenadas em freezer a menos 80°C (-80°C) até o momento da extração de RNA. O RNA viral foi extraído segundo as orientações do fabricante do kit de purificação (Qiagen QIAamp Viral RNA Mini Kit). Após a purificação, o RNA foi armazenado em freezer -80°C até o momento de realizar a PCR em Tempo Real.

O RNA viral foi extraído por meio de kits comerciais de extração de ácidos nucleicos (QIAamp Viral RNA Mini Kit ou GE Healthcare RNA extraction kit). Após a extração foi feita a transcrição reversa do RNA (c-DNA) utilizando-se o sistema High Capacity (High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit). As amostras transcritas foram mantidas a -20°C até a realização da PCR em tempo real.

Para o diagnóstico de influenza, os “primers” e as sondas utilizados têm como alvos a proteína da matriz dos vírus da influenza A e o gene da hemaglutinina (HA) do vírus da influenza B, conforme quadro abaixo:

Quadro – Sequência dos “primers” e sondas para diferenciar Influenza A e B.

Vírus	Primer ou sonda	Sequência
Influenza A (matriz)	INFA 1	5' GGACTGCAGCGTAGACGCTT
	INFA 2	5' CATCCTGTTGTATATGAGGCCCAT
	INFA 3	5' CATTCTGTTGTATATGAGGCCCAT
	INFA sonda	5' CTCAGTTATTCTGCTGGTGCACCTTGCCA
Influenza B (HA)	INFB 1	5' AAATACGGTGGATTAATAAAAGCAA
	INFB 2	5' CCAGCAATAGCTCCGAAGAAA
	INFB sonda	5' CACCCATATTGGGCAATTCCTATGGC



Após a realização de testes diagnósticos para a identificação de influenza e tendo em vista a ocorrência da pandemia de influenza A/(H1N1)2009, decidiu-se realizar a identificação deste subtipo de influenza, a fim de verificar em que proporção a população estudada foi acometida pelo vírus pandêmico. O protocolo de PCR em Tempo Real para investigação de influenza A H1N1 pandêmica foi realizado segundo as recomendações do CDC (CDC Realtime - rRT-PCR protocol for detection and characterization of swine influenza; version 2009).

Os materiais utilizados para o preparo da reação foram: placa de polipropileno com 96 wells da Axygen, caneta para identificação em tubo de ensaio, quatro tubos do tipo eppendorf de 1,5mL, filme adesivo para placa de PCR Axygen, kit de reagentes One-step quantitative RT-PCR probe hydrolysis (e.g., Taqman®) – Invitrogen SuperScript™ III Platinum® One-step quantitative kit e kit de primers e sonda Pandemic H1N1/09 Assay Set v 2.0 Applied Biosystems™ (van Elden et al., 2001).

Em cada um dos tubos do tipo eppendorf de 1,5mL foi preparada a mistura de reagentes para cada um dos quatro pares de primers e sonda que constava do protocolo, sendo eles denominados pelo CDC como: InfA desenhado para detectar especificamente todos os vírus de influenza A (H1N1) suína; swH1 desenhado para detectar especificamente a influenza A (H1N1) suína; swInfA desenhado para detectar influenza A (H1N1) “suína” universal; RP desenhado para detectar o gene da RNase P humana.

Após ter dispensado a mistura de reagentes e as amostras, a placa foi selada com filme adesivo para placa de PCR Axygen e colocada no termociclador para iniciar a PCR. O termociclador utilizado foi Applied Biosystems™ real-time PCR systems 7300 e as ciclagens adotadas foram: transcrição reversa 50°C por 30 minutos; ativação do inibidor da Taq 95°C por 2 minutos; amplificação da PCR

(45 ciclos) 95°C por 15 segundos e 55°C por 30 segundos. Na fase de 55°C, o aparelho envia os dados para o computador que apresenta os índices de fluorescência emitidos pelo produto da PCR e transforma em gráficos através do software do aparelho. A análise dos resultados seguiu os seguintes critérios:

- a) Positivo para influenza A H1N1 2009 (“suína”) se o nível de fluorescência emitido pela amostra cruzasse a linha do “threshold” para InfA, swInfA, swH1 e RP antes de 40 ciclos de reação;
- b) Negativo para influenza A H1N1 2009 (“suína”) se apenas a RP mostrasse fluorescência antes de 40 ciclos de reação.

### **3.11 Reações adversas**

Todos os vacinados foram avaliados nos primeiros 30 minutos após a vacinação e foi solicitado aos pais ou responsáveis pelas crianças vacinadas foram orientados a anotar em uma planilha preparada para este fim caso a criança tivesse algum evento adverso relacionado com a vacinação até 21<sup>o</sup> dias após a vacinação. Além disso, foram informados os telefones para contato, caso a criança apresentasse algum evento adverso pós-vacinação (EAPV) que eles consideravam necessária uma avaliação médica.

Para este fim, foi organizada uma equipe de investigação, com a participação de um médico, que estava disponível para investigação de encaminhamento de qualquer caso suspeito de EAPV.

Os pais foram orientados também que casos ocorresse algum evento adversos temporalmente relacionado à vacinação, para que procurassem o Setor de Emergências do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU),

com o qual havia sido pactuado o atendimento das crianças identificadas com participantes do projeto “Xô Gripe” para confirmação da suspeita de EAPV.

Após esse período, foi implantada uma vigilância passiva sobre reações/eventos adversos que seguiu durante todo o período de monitoramento (cerca de 180 dias).

### **3.12 Apresentação dos resultados**

Os resultados do estudo serão apresentados como se segue abaixo.

#### **3.12.1 Análise descritiva**

Primeiramente, os escolares foram caracterizados segundo vacinação por escola e por grupo de aleatorização, para, em seguida, serem descritas as demais variáveis sócio-demográficas: sexo, faixa etária, raça, escolaridade do responsável e variáveis relacionadas ao domicílio: número de cômodos, número de moradores, número de pessoas que dormem com escolar.

Seguindo-se, foram descritas as características dos contatos domiciliares segundo sexo e faixa etária.

Na terceira etapa, foram apresentados resultados dos desfechos [IRA, ICL, influenza sazonal e influenza A/(H1N1)2009]: sinais e sintomas e incidência acumulada dos casos de IRA, segundo as características demográficas, a distribuição temporal dos casos (curva epidêmica) e a densidade de incidência.

### **3.12.1.1 Incidência acumulada**

É o número de casos novos da doença que ocorre em um período específico de tempo em uma população de risco no início do intervalo. Neste estudo o cálculo da incidência acumulada utilizou-se a variável padrão do indivíduo para cada um dos desfechos por semana epidemiológica, dividido pelo total da população exposta.

### **3.12.1.2 Distribuição temporal dos casos (Curva Epidêmica)**

Inicialmente, foram estabelecidos os intervalos de tempos de seguimento de cada participante até a censura ou o término do acompanhamento, ou seja, entre o início da vigilância ativa (01 de junho de 2009) e o início dos sinais e sintomas de IRA, posteriormente confirmado por laboratório como ou influenza sazonal ou pandêmica. Este intervalo de tempo foi estabelecido em semanas.

Para a construção da curva epidêmica, utilizou-se a taxa de incidência semanal de cada um dos desfechos estabelecidos de acordo com a ocorrência (status): IRA, influenza confirmada laboratorialmente (ICL), influenza sazonal e influenza pandêmica ou censura, dividido pelo total de expostos do grupo experimental ou pelo grupo de controle.

### **3.12.1.3 Densidade de Incidência**

A densidade de incidência mede a velocidade ou a intensidade do processo de adoecimento de uma população.

Neste estudo, os cálculos de densidade de incidência de IRA, influenza sazonal e pandêmica A/(H1N1) 2009 foram realizados separadamente para os escolares e para os contatos domiciliares. Ambos foram divididos em dois grupos, tendo como base o grupo de alocação do escolar que recebeu a vacina, quer seja contra influenza - grupo experimental - ou as vacinas contra meningite C e varicela - grupo de controle -, seguindo-se pelos contatos domiciliares dos domicílios de residência do escolares os quais foram designados como pertencentes ao mesmo grupo de alocação do escolar.

Para cada cálculo de densidade de incidência, o numerador foi composto pelo número de episódios de: IRA, ou influenza sazonal, ou influenza pandêmica A/(H1N1) 2009 multiplicado pelo intervalo de tempo entre a vacinação e o início dos sintomas ( $\Delta T$ ), tendo como denominador o total de crianças do experimental ou do grupo de controle. O mesmo se repetindo entre os contatos domiciliares dos dois grupos de alocação do experimento.

Para minimizar o efeito de desenho, foi utilizada a função “survey data set” do Programa STATA designando para os escolares a variável UPA (Unidade Primária Amostral), que correspondente aos turnos sorteados das escolas amostradas.

### **3.12.2 Cálculo de taxas e indicadores**

#### **3.12.2.1 Aglomeração**

Este indicador foi montado fazendo-se a divisão da variável número de cômodos pela variável número de pessoas no domicílio e foi utilizado exclusivamente para verificação de associação com o padrão os desfechos.

$$\text{Aglomeração} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de pessoas por domicílio}}{\text{N}^{\circ} \text{ de cômodos no domicílio}}$$

### 3.12.2.2 Estimativa de Efetividade da Vacina

Após o cálculo da densidade de incidência, estimou-se a efetividade da vacina, sendo que a base do cálculo de efetividade foi igual a 1 menos o Risco Relativo, como se segue:

$$\text{Efetividade} = 1 - \text{RR} = 1 - \frac{\text{Inc. Expostos}}{\text{Inc. Não Expostos}} \times 100$$

E, seguindo esta definição, realizou-se o cálculo de efetividade da vacina para os escolares e para os contados domiciliares:

#### a) Escolares:

**Efetividade Direta da Vacina (EVD)** =  $(1 - \text{RR})$ , em que o Risco Relativo é calculado a partir da densidade de incidência (DI) de IRA, influenza sazonal e influenza A/(H1N1)2009 entre os escolares vacinados (*Grupo Vacina Flu*) e escolares não vacinados (*Grupo Controle*), ou seja:

$$\text{EVD} = 1 - \frac{\text{DI escolares do Grupo Vacina Flu}}{\text{DI escolares do Grupo Controle}} \times 100$$

onde:

- Densidade de Incidência do *Grupo Vacina Flu* = é a densidade de incidência dos casos de IRA, influenza sazonal e influenza A pandêmica A/(H1N1)2009 nos **escolares** do *Grupo Vacina Flu* e,
- Densidade de Incidência do *Grupo Controle* = é a densidade de incidência dos casos IRA, influenza sazonal e influenza A pandêmica A/(H1N1)2009 nos **escolares** do *Grupo Controle*.

**b) Contatos Domiciliares:**

**Efetividade indireta da vacina (EVI)** =  $(1 - RR)$ , onde o Risco Relativo é calculado a partir da densidade de incidência de IRA, influenza sazonal e influenza A/(H1N1)2009 entre os contatos domiciliares (CD) de escolares vacinados (*Grupo Vacina Flu*) e os contatos domiciliares de escolares não vacinados (*Grupo Controle*), ou seja:

$$EVD = 1 - \frac{DI\ CD\ do\ Grupo\ Vacina\ Flu}{DI\ CD\ do\ Grupo\ Controle} \times 100$$

onde:

- Densidade de Incidência do *Grupo Vacina Flu* = é a densidade de incidência dos casos de IRA, influenza sazonal e influenza A pandêmica A/(H1N1)2009 nos contatos domiciliares do *Grupo Vacina Flu* e,
- Densidade de Incidência do *Grupo Controle* = é a densidade de incidência dos casos IRA e influenza sazonal e influenza A pandêmica A/(H1N1)2009 nos contatos domiciliares do *Grupo Controle*.

### **3.12.3 Modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox para ocorrência de doença sintomática (IRA), influenza confirmada laboratorialmente, influenza sazonal e influenza pandêmica H1N1(2009)**

Utilizou-se o modelo de regressão de Cox para avaliar o efeito da vacinação no tempo entre o participante ser vacinado e a ocorrência dos desfechos (IRA), influenza confirmada laboratorialmente, influenza sazonal e influenza pandêmica H1N1(2009) (Kleinbaun e Klein, 2005).

Portanto, a variável dependente nos modelos foi a infecção sintomática [IRA, influenza sazonal, influenza pandêmica A/(H1N1)2009] e a variável de exposição de interesse “grupos de alocação” (Vacinação com Vacina Influenza – *Grupo Vacina Flu* - e *Grupo Controle*).

Com este modelo foi possível estimar se os desfechos: - IRA, influenza sazonal, influenza pandêmica A/(H1N1)2009 estavam associadas à vacinação contra influenza e/ou outras co-variáveis sócio demográficas: idade, sexo, escola da criança e socioeconômicas (escolaridade do responsável, número de cômodos, número de pessoas no domicílio e número de pessoas que dormem no mesmo cômodo com a criança vacinada).

Considerou-se o nível de significância de 10% ( $p < 0,10$ ) para a identificação das variáveis independentes estatisticamente significantes que foram ajustadas aos modelos.

### **3.12.4 Pacote estatístico**

A análise dos dados foi feita no programa Stata (11.1- Copyright 2009 (StataCorp LP - Statistics/Data Analysis - StataCorp)).



## 4 RESULTADOS

---

### 4.1. Descrição da amostra

#### 4.1.1. Participantes

Consideraram-se elegíveis para participar do estudo 5194 crianças que estavam matriculadas nos turnos sorteados. Destas, 3452 (66,46%) não apresentaram o TCLE assinado pelo responsável e foram consideradas como recusa na participação no estudo. Assim, estavam aptas para serem vacinadas 1742 (33,54%) crianças e adolescentes de 6 a 18 de idade.

A vacinação foi realizada nos dias 18 e 22 de maio de 2009. No primeiro dia foram vacinadas 1214 crianças e, no segundo dia, foram vacinadas 523 crianças, sendo que nos dois dias trabalharam-se nos dez turnos das nove escolas sorteadas. Nove crianças que faltaram nestas datas foram vacinadas no dia 02 de julho. A segunda dose ocorreu nos dias 24 de junho e 03 e 04 de julho de 2009 quando foram vacinadas 153 crianças menores de nove anos.

Todas as crianças e adolescentes aptos (1742) foram vacinados de acordo com os grupos de alocação “*vacina contra influenza*” (1021 - 58,6%) e “*vacina controle*” (721 – 41,4%) os quais serão designados a partir deste momento de *Grupo Vacina Flu* (grupo experimental) e *Grupo Controle*, respectivamente. A cada um destes grupos, foram agregados 3184 (58,9%) e 2222 (41,1%) contatos domiciliares, respectivamente, perfazendo um total de 7148 pessoas na amostra estudada (Tabela 1).

Em 01 de junho de 2009, quinze dias após a vacinação, deu-se início à vigilância ativa, que se seguiu até o dia 30 de novembro. Nesta atividade, foram

realizadas 632 visitas domiciliares e foram coletadas 661 amostras secreção nasal.

**Tabela 1** - População total do estudo segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

	Vacina Flu		Grupo Controle		Total	
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Escolar	1021	58,6	721	41,4	1742	24,4
Contato Domiciliar	3184	58,9	2222	41,1	5406	75,6
<b>Total</b>	<b>4205</b>	<b>58,8</b>	<b>2943</b>	<b>41,2</b>	<b>7148</b>	<b>100,0</b>

No *Grupo Vacina Flu* composto por 1021 crianças, 35 (3,4%) crianças menores de nove anos receberam a segunda dose de vacina contra influenza. E, no *Grupo Controle*, composto por 721 crianças, 84 (14,2%) menores de nove anos receberam uma segunda dose de vacina que, neste caso, foi a vacina contra varicela (Figura 1).

Entre os motivos para as crianças menores de nove anos não terem recebido a segunda dose em ambos os grupos destacam-se: falta no dia da vacinação, transferência da escola ou ter tido catapora, entre aqueles que pertenciam ao grupo controle.

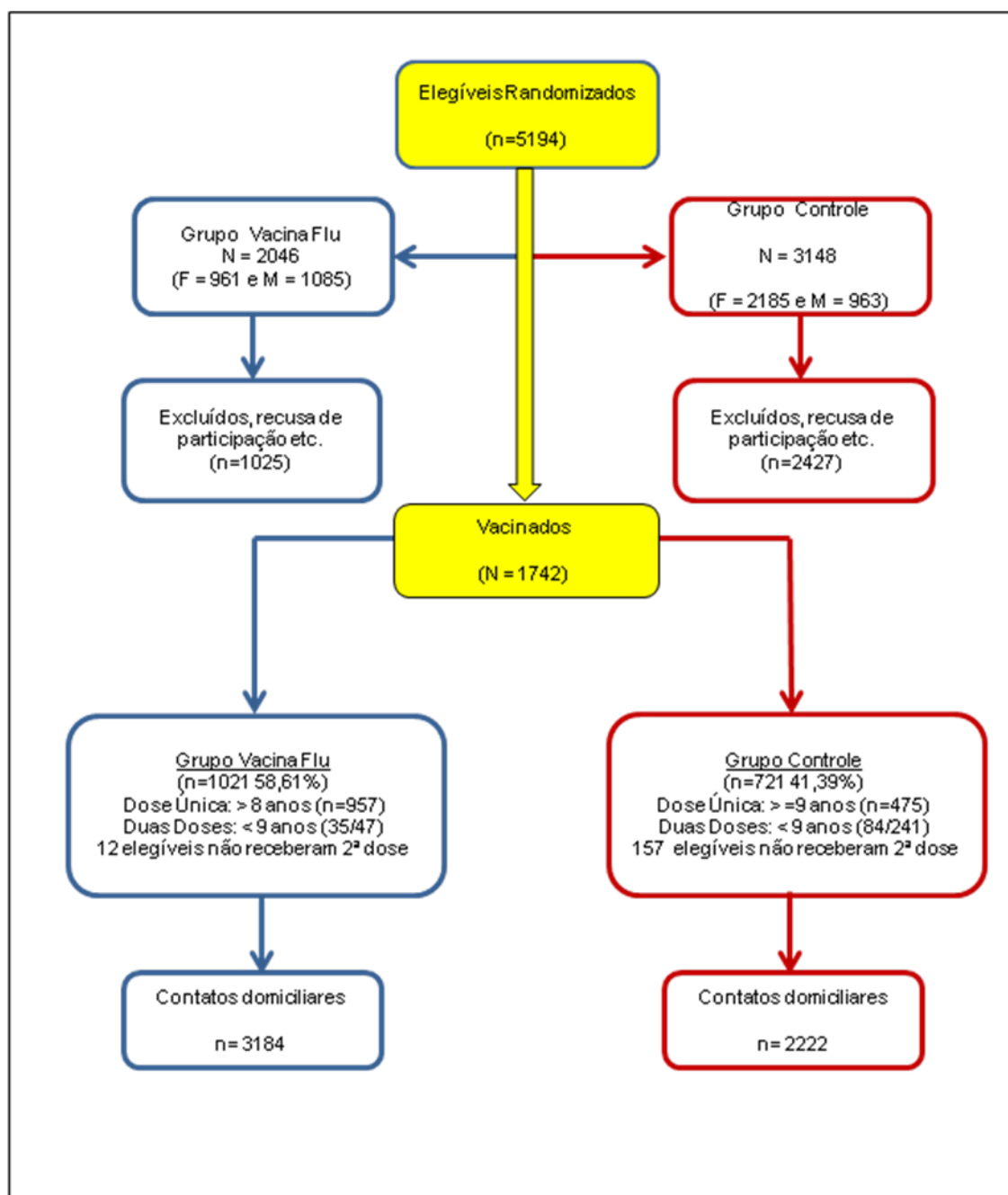


Figura 1 - Diagrama de fluxo do estudo de comunidade (Schulz, 2010)

Devido a problemas na operacionalização do trabalho de campo, a adesão ao estudo foi bastante heterogênea de uma escola para outra e pode ser vista por meio das taxas de vacinação (Tabela 2). Conseqüentemente, a taxa de vacinação foi de 49,9% no *Grupo Vacina Flu* e 22,9% no *Grupo Controle*.

Na distribuição pelos grupos de alocação pela Tabela 2 observa-se uma variação bastante evidente de uma escola para outra, sendo que as taxas variaram de 24,7% a 75,4%, respectivamente, nas Escolas 4 e 6 do *Grupo Vacina Flu*. No *Grupo Controle*, as taxas de vacinação variaram de 1,4% a 61,9%, respectivamente, nas Escolas 8 e 3.

O principal motivo para o baixo percentual de vacinação foi a limitação do tempo que a equipe de trabalho de campo teve para interagir junto aos pais ou responsáveis pelos escolares a fim de esclarecer dúvidas.

**Tabela 2 -** Número e taxa de vacinação de crianças vacinadas segundo escolas selecionadas, turno e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

Escola	Grupo Vacina Flu		Escola	Grupo Controle	
	Nº.	%		Nº.	%
<b>Escola 6</b>	327	75,4	<b>Escola 3</b>	177	61,9
<b>Escola 2</b>	218	62,8	<b>Escola 1</b>	167	56,2
<b>Escola 9 -T</b>	219	46,5	<b>Escola 9 - M</b>	168	39,8
<b>Escola 7</b>	186	36,8	<b>Escola 5</b>	187	36,7
<b>Escola 4</b>	71	24,7	<b>Escola 8</b>	22	1,4
<b>Total (N=2046)</b>	<b>1021</b>	<b>49,9</b>	<b>Total (N=3148)</b>	<b>721</b>	<b>22,9</b>

#### 4.1.2 Características sócio-demográficas e domiciliares dos escolares

Em relação às características sócio-demográficas dos escolares, 52,6% eram do sexo feminino, sendo 51,8% *Grupo Vacina Flu* e 53,8% no *Grupo Controle*.

Quanto à idade, as crianças tinham entre 6 e 19 anos de idade, sendo que a idade média delas era 11,0 anos de idade [IC 95% 10,9; 11,1], sendo 9,8 anos de idade [IC 95% 9,6; 10,0] no *Grupo Vacina Flu* e 11,9 anos de idade no *Grupo Controle* [IC 95% 11,9; 12,0].

Quando distribuídos por faixas etárias, verifica-se que ocorreu desbalanceamento nos grupos de alocação dos escolares, o que gerou uma distribuição etária heterogênea. Ou seja, a faixa de 10 a 14 anos de idade teve maior representação (68,8%), sendo 86,2% no *Grupo Vacina Flu* e 44,2%, no *Grupo Controle*. Seguindo-se a esta faixa etária, encontram-se as faixas de 6 a 9 anos com 26,1% e de 15 a 19 anos de idade com 5,1%. A diferença na distribuição por faixa etária entre os grupos de alocação foi estatisticamente significativa ( $p < 0,00$ ) (Tabela 3).

Com relação à raça ou à cor da pele autodeclarada do escolar, a distribuição se deu da seguinte maneira: brancos (44,6%), pardos (44,0%), negros (6,5%) e outras raças (1,6%). Quando discriminadas por grupo de alocação, pode-se verificar que no *Grupo Vacina Flu* havia um percentual mais elevado de indivíduos autodeclarados como brancos (47,7%). Já no *Grupo Controle*, o maior percentual foi de pardos (46,2%). Estas diferenças foram estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ).

Quanto à escolaridade da mãe ou responsável pela criança, na tabela 3, observa-se que 32,2% tinham Ensino Médio Completo (34,8% e 28,4%, respectivamente, nos *Grupos Vacina Flu* e *Controle*) e 25,4% tinham Ensino

Fundamental I completo (26,4% no *Grupo Vacina Flu* e 24,0% *Grupo Controle*). A diferença observada entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 3** - Características demográficas dos escolares segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

Escolares								
	Grupo de alocação						$\chi^2$	<i>p</i>
	Vacina flu (n = 1021)		Controle (n = 721)		Total (n = 1742)			
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%		
<b>Sexo</b>								
Feminino	529	51,8	388	53,8	917	52,6	0,7	0,41
Masculino	492	48,2	333	46,2	825	47,4		
<b>Faixa Etária</b>								
6 a 9	75	7,4	379	52,6	454	26,1	451,2	0,001
10 a 14	880	86,2	317	44,0	1197	68,8		
15 a 19	66	6,5	22	3,1	88	5,1		
Ignorado	0	-	3	0,4	3	0,2		
<b>Raça/Cor</b>								
Branca	487	47,7	290	40,2	777	44,6	15,1	0,001
Parda	434	42,5	333	46,2	767	44,0		
Preta	59	5,8	55	7,6	114	6,5		
Outras	10	1,0	18	2,5	28	1,6		
Ignorado	31	3,0	25	3,5	56	3,2		
<b>Escolaridade Responsável</b>								
EF I incompleto	96	9,4	139	19,3	235	13,5	42,6	0,001
EF I completo	269	26,4	173	24,0	442	25,4		
Ensino Fundamental II	177	17,3	106	14,7	283	16,3		
Ensino Médio	355	34,8	205	28,4	560	32,2		
Ensino Superior	67	6,6	41	5,7	108	6,20		
<b>Total</b>	<b>1021</b>	<b>58,6</b>	<b>721</b>	<b>41,4</b>	<b>1742</b>	<b>100,0</b>		

Quanto aos domicílios de residência da amostra estudada, a maior parte dos escolares vacinados residia em domicílios de 3 cômodos (40,0%), sendo 42,6% no *Grupo Vacina Flu* e 36,3% no *Grupo Controle*. Os domicílios na sua maioria tinham 4 moradores (34,4%), sendo 34,7% no *Grupo Vacina Flu* e 33,9%

no *Grupo Controle*. O escolar vacinado dormia regularmente com mais uma pessoa no quarto em 35,5% dos domicílios (38,6% no *Grupo Vacina Flu* e 31,1% no *Grupo Controle*). As diferenças encontradas para este grupo de variáveis foram todas estatisticamente significantes, com  $p < 0,05$  (Tabela 4).

**Tabela 4 -** Características do domicílio dos escolares segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

	Vacina flu (n = 1021)		Controle (n = 721)		Total (n = 1742)		$\chi^2$	p
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%		
<b>N.º cômodos</b>								
1 cômodo	71	7,0	110	15,5	181	10,5	75,4	0,001
2 cômodos	204	20,0	211	29,8	415	24,0		
3 cômodos	434	42,6	257	36,3	691	40,0		
4 cômodo	212	20,8	96	13,6	308	17,8		
5 cômodos ou mais	99	9,7	34	4,8	133	7,7		
<b>Total</b>	<b>1020</b>	<b>59,0</b>	<b>708</b>	<b>41,0</b>	<b>1728</b>	<b>100,0</b>		
<b>N.º moradores</b>								
2 moradores	46	4,5	26	3,6	72	4,2	11,2	0,047
3 moradores	186	18,2	133	18,6	319	18,4		
4 moradores	354	34,7	243	33,9	597	34,4		
5 moradores	218	21,4	149	20,8	367	21,1		
6 moradores	128	12,5	71	9,9	199	11,5		
7 moradores ou mais	89	8,7	94	13,1	183	10,5		
<b>Total</b>	<b>1021</b>	<b>58,8</b>	<b>716</b>	<b>41,2</b>	<b>1737</b>	<b>100,0</b>		
<b>N.º pessoas dormem</b>								
Nenhuma	232	22,8	95	13,4	327	18,9	58,0	0,001
1 pessoa	393	38,6	221	31,1	614	35,5		
2 pessoas	210	20,6	186	26,2	396	22,9		
3 pessoas	112	11,0	117	16,5	229	13,2		
4 pessoas	51	5,0	57	8,1	108	6,2		
5 pessoas ou mais	21	2,1	35	4,9	56	3,2		
<b>Total</b>	<b>1019</b>	<b>58,9</b>	<b>711</b>	<b>41,1</b>	<b>1730</b>	<b>100,0</b>		

Entre os contatos domiciliares, o sexo feminino também teve maior proporção de participantes (53,9%); e, na distribuição por faixa etária, verificou-se

que indivíduos de 30 a 40 anos foram os mais representados (26,9%). A idade média foi de 28,7 anos, sendo 29,6 anos [IC 95%: 29,0; 30,2] no *Grupo Vacina Flu* 27,3 anos [95% IC: 26,61; 28,0] no *Grupo Controle*. A distribuição de ambas as variáveis pelos grupos experimental e de controle apresentou diferenças estatisticamente significantes (Tabela 5).

**Tabela 5 -** Características demográficas dos contatos domiciliares segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009

	Contatos Domiciliares							
	Grupo de alocação						$\chi^2$	p
	Vacina flu (n = 3184)		Controle (n = 2222)		Total (n = 5406)			
Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%			
<b>Sexo</b>								
Feminino	1690	53,1	1214	55,1	2904	53,9	2,3	0,142
Masculino	1494	46,9	989	44,9	2483	46,1		
<b>Faixa Etária</b>								
0 a 4	229	7,4	204	9,6	433	8,3	88,9	<0,01
5 a 9	283	9,2	159	7,5	442	8,5		
10 a 14	198	6,4	199	9,4	397	7,6		
15 a 19	305	9,9	177	8,3	482	9,6		
20 a 30	352	11,4	372	17,6	724	13,9		
30 a 40	833	27,1	566	26,6	1399	26,9		
40 a 50	543	17,6	285	13,4	828	15,9		
50 a 60	206	6,7	101	4,8	307	5,9		
60 anos e mais	128	4,2	64	3,1	192	3,7		
<b>Total</b>	<b>3077</b>	<b>59,1</b>	<b>2127</b>	<b>40,9</b>	<b>5204</b>	<b>100,0</b>		

#### 4.1.3 Segurança das vacinas utilizadas

Com relação aos eventos adversos à vacinação, só foi evidenciado um único evento adverso temporalmente associado à vacinação em nosso estudo que



demandaram assistência médica, que foi um caso de celulite no local da injeção. A escolar recebeu tratamento e orientação pelo médico da equipe do estudo.

## **4.2 Desfechos**

### **4.2.1 Infecção Respiratória Aguda (IRA)**

De acordo com a definição de caso estabelecida pelo estudo, foram detectados 632 casos de IRA, sendo 355 (56,2%) no *Grupo Vacina Flu* e 277 (43,8%) no *Grupo Controle*.

Os principais sinais e sintomas observados entre os indivíduos que apresentaram um quadro de IRA estão apresentados na Figura 2. Ressalta-se que mais de 80% dos casos tanto no *Grupo Vacina Flu* quanto no *Grupo Controle* apresentaram tosse e coriza, os demais sinais e sintomas foram menos frequentes. Destaca-se o baixo percentual de indivíduos que teve um episódio de IRA e apresentou febre como sintoma (38,7%), sendo 45,0% no *Grupo Vacina Flu* e 33,8% no *Grupo Controle*. Ressalta-se que, para as variáveis fadiga e febre, as diferenças encontradas entre os grupos de alocação foram estatisticamente significantes.

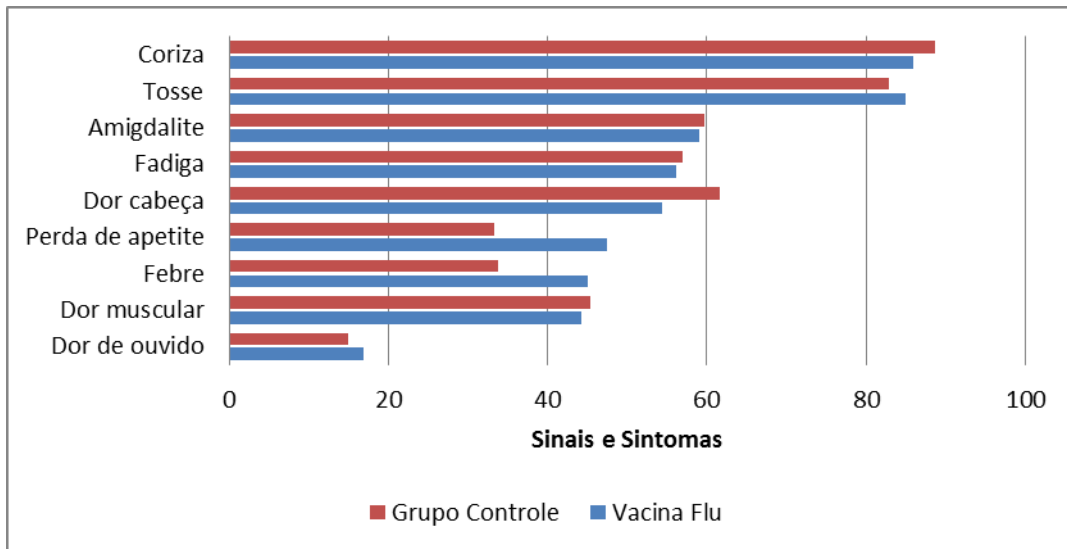
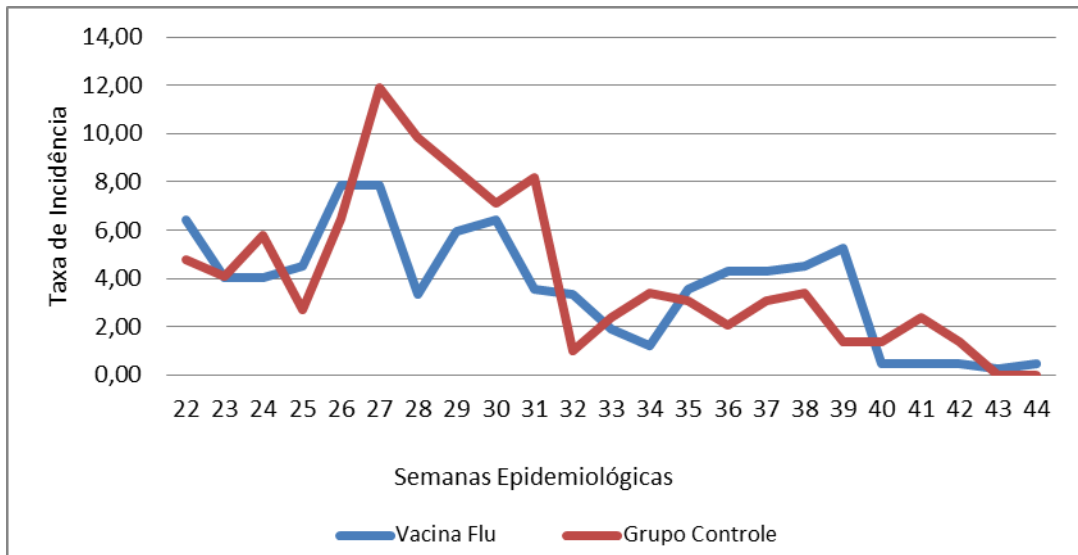


Figura 2 - Sinais e sintomas dos indivíduos que apresentaram quadro de IRA (em porcentagem) segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

#### 4.2.1.1 Distribuição temporal da taxa de incidência dos casos de IRA, segundo data do início dos sintomas (por semana epidemiológica)

Pode-se verificar, observando-se a Figura 3, que no início da atividade de vigilância (semana epidemiológica 22 - Anexo 8) havia circulação de agentes causando infecções respiratórias. No entanto, o pico de incidência semanal de IRA no *Grupo Vacina Flu* foi de 8,02 casos por 1.000 pessoas nas semanas epidemiológicas 26 e 27. No *Grupo Controle*, o pico ocorreu na semana epidemiológica 27, em que a taxa de incidência foi de 11,55 casos por 1.000 pessoas. Os demais casos de IRA ocorreram até a semana epidemiológica 43.



**Figura 3 -** Taxa de incidência de IRA (por 1.000 pessoas), segundo grupo de alocação e semana epidemiológica. São Paulo, SP, 2009.

#### 4.2.1.2 Taxa de incidência de IRA dos escolares, segundo características do espaço (escola)

Analisado por escola, verifica-se que a taxa de incidência no *Grupo Vacina Flu* variou de 100,92 casos por 1.000 pessoas na Escola 4 a 138,61 casos por 1.000 crianças na Escola 9-Tarde. No *Grupo Controle*, a Escola 3 apresentou a menor taxa de incidência 101,70 casos por 1.000 crianças e a maior taxa de incidência ocorreu na Escola 8 (181,82 casos por 1.000 crianças) (Tabela 6).

**Tabela 6** - Número de casos e taxa de incidência acumulada de IRA entre os escolares (por 1.000 crianças), segundo escolas e turnos selecionados. São Paulo, SP, Brasil, 2009.

Grupo de alocação					
Escola/Turno	Vacina Flu (N = 1021)		Controle (N=721)		Nº. total de vacinados
	Nº.	TI	Nº.	TI	
Escola 1	0	-	25	149,70	167
Escola 2	22	100,92	0	-	218
Escola 3	0	-	18	101,69	177
Escola 4	8	112,68	0	-	71
Escola 5	0	-	22	117,65	187
Escola 6	41	125,77	0	-	326
Escola 7	16	85,56	0	-	187
Escola 8	0	-	4	181,82	22
Escola 9-Manhã	0	-	20	119,05	168
Escola 9-Tarde	28	138,61	0	-	219
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>112,63</b>	<b>89</b>	<b>123,44</b>	<b>1742</b>

TI: Taxa de incidência acumulada

#### 4.2.1.3 Taxa de incidência de IRA para os escolares, segundo características das pessoas: idade, sexo raça ou cor e características do domicílio de residência

Dos 632 casos detectados de IRA, 204 ocorreram entre os escolares, sendo 115 no *Grupo Vacina Flu* e 89 no *Grupo Controle*. A taxa de incidência acumulada foi de 117,11 casos por 1.000 crianças. Analisando os resultados, segundo grupo de alocação, verifica-se que o *Grupo Controle* foi o que apresentou a maior taxa de incidência (123,44 casos por 1.000 crianças) (Tabela 7).

Quanto à taxa de incidência de IRA pelas faixas etárias dos escolares, a faixa de 10 a 14 anos foi a que teve a maior taxa de incidência acumulada (124,47 casos por 1.000 crianças). No entanto, analisando-se por grupo de alocação,

verifica-se grande heterogeneidade entre eles, sendo que o *Grupo Vacina Flu* concentrou mais de 92% dos casos nesta faixa etária e a taxa de incidência acumulada foi de 121,87 casos por 1.000 crianças. No *Grupo Controle*, a faixa etária de 6 a 9 anos de idade foi a que apresentou maior incidência (122,08 casos por 1.000 crianças).

Em relação ao sexo, verifica-se que o sexo masculino apresentou taxas mais elevadas (117,58 casos por 1.000 crianças).

Para a variável raça ou cor autodeclarada pelo entrevistado, verifica-se que a raça classificada como “outros” foi a que apresentou maior incidência (178,57 casos por 1.000 crianças). Contudo, entendemos que este resultado se deu por causa no pequeno número de casos. Observa-se que a raça branca apresentou a segunda maior taxa de incidência acumulada (137,71 casos por 1.000 crianças), sendo 151,72 casos por 1.000 crianças *no Grupo Controle* e de 129,36 casos por 1.000 crianças *no Grupo Vacina Flu*.

**Tabela 7 -** Número de casos e taxa de incidência acumulada de IRA em escolares (por 1.000 crianças), segundo as variáveis relacionadas com a pessoa: idade, sexo e raça ou cor. São Paulo, SP, Brasil, 2009.

<b>Grupo de alocação dos escolares</b>							
	<b>Vacina Flu (N = 1021)</b>		<b>Controle (N=721)</b>		<b>Total (N=1742)</b>		<b>p</b>
	<b>Nº.</b>	<b>TI</b>	<b>Nº.</b>	<b>%</b>	<b>Nº.</b>	<b>TI</b>	
<b>Faixa Etária</b>							
<b>6 a 9</b>	6	77,92	47	122,08	53	114,72	0,28
<b>10 a 14</b>	107	121,87	41	131,83	148	124,47	0,72
<b>15 a 19</b>	2	30,30	1	45,45	3	34,09	0,73
<b>Sexo</b>							
<b>Feminino</b>	59	111,53	48	123,71	107	116,68	0,570
<b>Masculino</b>	56	113,82	41	123,12	97	117,58	0,684
<b>Raça ou Cor</b>							
Branca	63	129,36	44	151,72	107	137,71	0,382
Parda	41	94,47	39	117,12	80	104,30	0,309
Preta	6	101,69	3	54,55	9	78,95	0,351
Outras	2	200,00	3	166,67	5	178,57	0,825
Ignorado	3	96,77	0	0,00	3	53,57	0,11
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>112,63</b>	<b>89</b>	<b>123,44</b>	<b>204</b>	<b>117,11</b>	<b>0,490</b>

TI: Taxa de incidência acumulada

A taxa de incidência acumulada de IRA em escolares, segundo as características do domicílio, acompanhou as características já descritas para a amostra enquanto um todo. Em relação ao número de cômodos, a maior taxa de incidência acumulada foi nos domicílios com quatro cômodos (152,60 casos por 1.000 crianças). Quanto ao número de moradores por domicílio, a maior taxa de incidência acumulada foi naqueles que possuíam quatro moradores (139,03 casos por 1.000 crianças). Os escolares que dormiam com quatro pessoas no mesmo cômodo foram os que apresentaram a maior taxa de incidência acumulada (138,89 casos por 1.000 crianças) (Tabela 8).

**Tabela 8** - Número de casos e taxa de incidência acumulada (por 1.000 pessoas) de IRA entre os escolares, segundo características do domicílio. São Paulo, SP, Brasil, 2009.

	Grupo de alocação						P
	Vacina Flu (N = 1021)		Controle (N=721)		Total (N=1742)		
	Nº.	TI*	Nº.	TI	Nº.	TI	
<b>Nº. cômodos</b>							
1 cômodo	10	140,85	15	136,36	25	138,12	0,932
2 cômodos	15	73,53	18	85,31	33	79,52	0,657
3 cômodos	44	101,38	37	143,97	81	117,22	0,093
4 cômodos	33	155,66	14	145,83	47	152,60	0,824
5 cômodos ou +	13	131,31	4	117,65	17	127,82	0,837
Ignorado	0	0,00	1	76,92	1	71,43	0,773
<b>Nº. moradores</b>							
2 moradores	4	86,96	1	38,46	5	69,44	0,437
3 moradores	12	64,52	10	75,19	22	68,97	0,711
4 moradores	48	135,59	35	144,03	83	139,03	0,770
5 moradores	24	110,09	22	147,65	46	125,34	0,286
6 moradores	17	132,81	8	112,68	25	125,63	0,681
7 moradores ou +	10	112,36	13	138,30	23	125,68	0,597
<b>Nº. pessoas dormem</b>							
Nenhuma	25	107,76	12	126,32	37	113,15	0,631
1 pessoa	49	124,68	35	158,37	84	136,81	0,244
2 pessoas	20	95,24	15	80,65	35	88,38	0,610
3 pessoas	12	107,14	16	136,75	28	122,27	0,494
4 pessoas	7	137,25	8	140,35	15	138,89	0,963
5 pessoas ou +	2	95,24	3	85,71	5	89,29	0,904
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>112,63</b>	<b>89</b>	<b>123,44</b>	<b>204</b>	<b>137,77</b>	<b>0,490</b>

TI: Taxa de incidência acumulada

#### 4.2.1.4 Taxa de incidência acumulada de IRA dos contatos domiciliares segundo características da pessoa

Em relação aos contatos domiciliares, foram detectados 428 casos de IRA, 240 (56,1%) no *Grupo Vacina Flu* e 188 (43,9%) no *Grupo Controle*, sendo que este último, o grupo que apresentou a maior taxa de incidência acumulada (84,61 casos por 1.000 pessoas) (Tabela 9).

Estratificando por faixas etárias, pela Tabela 9 observa-se que a faixa etária de 5 a 9 anos foi a que apresentou a maior taxa de incidência, seguindo-se pela faixa etária de 0 a 4 anos (128,96 e 127,02 respectivamente). A menor taxa de incidência acumulada de IRA entre os contatos domiciliares foi apresentada pela faixa etária de 50 a 60 anos de idade (52,12 casos por 1.000 pessoas).

Em relação ao sexo, a taxa de incidência acumulada foi mais elevada no sexo feminino (90,94 casos por 1.000 pessoas), o que pode também ser verificado quando analisado o sexo segundo grupos de alocação.

**Tabela 9 -** Número de casos e taxa de incidência acumulada de IRA entre os contatos domiciliares (por 1.000 pessoas) segundo as variáveis relacionadas com a pessoa: idade e sexo. São Paulo, SP, Brasil, 2009.

	Contatos Domiciliares						
	Vacina Flu (N = 3148)		Controle (N=2222)		Total (N=5406)		p
	Nº.	TI	Nº.	TI	Nº.	TI	
<b>Faixa Etária</b>							
<b>0 a 4</b>	26	113,54	29	142,16	55	127,02	0,37
<b>5 a 9</b>	42	148,41	15	94,34	57	128,96	0,10
<b>10 a 14</b>	17	85,86	15	75,38	32	80,60	0,70
<b>15 a 19</b>	30	98,36	15	84,75	45	93,36	0,62
<b>20 a 30</b>	24	68,18	26	70,08	50	69,16	0,92
<b>30 a 40</b>	58	69,63	39	68,90	97	69,34	0,96
<b>40 a 50</b>	31	57,09	25	87,72	56	67,63	0,10
<b>50 a 60</b>	8	38,83	8	79,21	16	52,12	0,14
<b>60 e +</b>	4	31,25	15	234,38	19	98,96	0,00
<b>Ignorado</b>	0	0,00	1	10,53	1	4,95	0,29
<b>Total</b>	<b>240</b>	<b>75,38</b>	<b>188</b>	<b>84,61</b>	<b>428</b>	<b>79,17</b>	<b>0,00</b>
<b>Sexo</b>							
<b>Feminino</b>	138	81,66	126	103,87	264	90,94	0,04
<b>Masculino</b>	102	68,27	62	62,69	164	66,05	0,583
<b>Total</b>	<b>240</b>	<b>75,38</b>	<b>188</b>	<b>84,61</b>	<b>428</b>	<b>79,17</b>	<b>0,04</b>

TI: Taxa de incidência acumulada



#### 4.2.1.5 Densidade de Incidência de IRA

A densidade de incidência de IRA foi de 3,71 casos por 1.000 pessoas-semana, sendo 3,53 e 3,97, respectivamente, nos *Grupos Vacina Flu* e *Controle*. Avaliando-se segundo as categorias de análise verifica-se que a densidade de incidência de IRA entre escolares foi mais elevada do que entre os contatos domiciliares (5,07 e 3,29 casos por pessoas-semana, respectivamente). Quando distribuída por faixas etárias na categoria dos escolares, a densidade de incidência foi mais elevada no *Grupo Controle* tanto para os menores de 10 anos quanto para os maiores de 10 anos. Não houve significância estatística nesta diferença.

O mesmo ocorreu com os contatos domiciliares, que apresentaram densidade de incidência de IRA mais elevada no *Grupo Controle* (3,53 por 1.000 pessoas-semana) do que no *Grupo Vacina Flu* (3,12 por 1.000 pessoas-semana). Ressaltam-se, nesta categoria de análise, algumas diferenças na distribuição por faixa etária, em que a taxa de densidade de incidência em menores de 10 anos no *Grupo Vacina Flu* foi mais elevada do que no *Grupo Controle* (5,84 e 5,25 casos por pessoas-semana, respectivamente). Já entre os maiores de 10 anos, a densidade de incidência foi mais elevada no *Grupo Controle* (3,21 casos por pessoas-semana) e esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabela 10).

**Tabela 10** - Número de casos e densidade de incidência de IRA entre os escolares e contatos domiciliares (por 1.000 pessoas-semana), segundo faixa etária (em anos) e grupo de alocação. São Paulo, SP, Brasil, 2009.

Grupo de alocação								
IRA	FE	Vacina Flu		Grupo Controle		TOTAL		
		Nº.	DI	Nº.	DI	Nº.	DI	p
Escolares	0 - 9	6	3,31	47	5,40	53	5,04	0,13
	>=10	109	4,98	42	5,34	151	5,07	0,35
<b>Subtotal</b>		<b>115</b>	<b>4,85</b>	<b>89</b>	<b>5,37</b>	<b>204</b>	<b>5,07</b>	<b>0,24</b>
CD	0 - 9	68	5,84	44	5,25	112	5,60	0,29
	>=10	172	2,64	144	3,21	316	2,87	0,04
<b>Subtotal</b>		<b>240</b>	<b>3,12</b>	<b>188</b>	<b>3,53</b>	<b>428</b>	<b>3,29</b>	<b>0,10</b>
<b>TOTAL</b>		<b>355</b>	<b>3,53</b>	<b>277</b>	<b>3,97</b>	<b>632</b>	<b>3,71</b>	<b>0,07</b>

FE: faixa etária

DI: densidade de incidência

#### 4.2.1.6 Efetividade da Vacina na prevenção de IRA

A estimativa de efetividade (EV), levando-se em consideração faixa etária e grupo de alocação, foi muito baixa em relação aos indivíduos que apresentaram quadro de IRA. Para os escolares foi de 9,7% (IC 95% -20,6; 32,0), para os contatos domiciliares 11,7% (IC 95% -7,5; 27,3) e para o total dos analisados 11,1% (IC 95% -4,4; 24,2) (Tabela 11).

**Tabela 11** - Efetividade da vacina contra influenza na prevenção de IRA confirmada laboratorialmente (em porcentagem). São Paulo, SP, 2009.

ICL	FE	DI Expostos / DI não Expostos*	1 - (DI)	EV (%) [1-(DI) *100] 1- IC 95%
<b>Escolares</b>				
	<b>0 - 9</b>	0,70167	0,29833	29,8 (-55,9; 73,2)
	<b>&gt;= 10</b>	0,93246	0,06754	6,8 (-37,1; 35,5)
<b>Subtotal</b>		0,90347	0,09653	9,7 (-20,6; 32,0)
<b>Contatos Domiciliares</b>				
	<b>0 - 9</b>	1,11213	-0,11277	-11,2 (-66,5; 24,9)
	<b>&gt;= 10</b>	0,82159	0,17841	17,8 (-3,1; 34,7)
<b>Subtotal</b>		0,88278	0,11722	11,7 (-7,5; 27,3)
<b>TOTAL</b>		0,88889	0,11111	11,1 (-4,4; 24,2)

FE: Faixa etária

DI: Densidade de incidência

#### 4.2.1.7 Fatores associados à ocorrência de IRA

Usando o modelo de análise de Risco Proporcional de Cox, foi possível verificar que houve associação significativa da ocorrência de IRA entre os escolares com a variável “número de pessoas que dormem com o escolar vacinado” ( $p < 0,05$ ). Com relação às demais variáveis (“grupo de alocação”, ‘idade’ e “aglomeração”), embora elas não tenham apresentado associação estatisticamente significativa, ficou evidente a importância dessas variáveis no ajuste do modelo e por isso foram mantidas. Destaca-se nesta situação, que a variável aglomeração apresentou a maior razão de risco para a ocorrência de IRA (HR: 1,14757 IC 95%: 0,98280; 1,33997) (Tabela 12).

Para os contatos domiciliares, identificaram-se as seguintes variáveis associadas significativamente à ocorrência de IRA: “idade”, “sexo” e “número de

moradores no domicílio”, sendo esta última a variável que apresentou o maior risco proporcional (HR: 1,11313 e  $p < 0,05$ ).

A vacinação contra a influenza sazonal não se associou significativamente à ocorrência de IRA nem entre os escolares nem entre os contatos domiciliares (variável “Grupo de alocação”).

**Tabela 12** - Resultados do teste de Cox com variáveis que apresentaram associação com ocorrência de IRA, segundo categoria: escolares e contatos domiciliares. São Paulo, SP, 2009.

T	Haz. Ratio	Linearized			[Intervalo Conf. 95%]	
		Std. Err.	t	P> t		
<b>Escolares</b>						
<b>Grupo de alocação</b>	1,06275	0,13156	0,49	0,635	0,80316	1,40618
<b>Idade</b>	0,92705	0,03953	-1,78	0,109	0,84179	1,02094
<b>Aglomeracão</b>	1,14757	0,07863	2,01	0,075	0,98280	1,33997
<b>Nº. pessoas dormem</b>	0,89047	0,04382	-2,36	0,043	0,79667	0,99531
<b>Contatos Domiciliares</b>						
<b>Grupo de alocação</b>	0,93217	0,09131	-0,72	0,47	0,76934	1,12948
<b>Idade</b>	0,98932	0,00297	-3,58	0,00	0,98351	0,99516
<b>Sexo</b>	0,70407	0,07020	-3,52	0,00	0,57910	0,85601
<b>Nº moradores</b>	1,11313	0,04098	2,91	0,00	1,03565	1,19641

#### 4.2.2 Resultados laboratoriais

Das 661 amostras coletadas durante a vigilância ativa, 102 foram positivas para Influenza A. Com intuito de estabelecer a categoria “influenza confirmada laboratorialmente” (ICL), incluiu-se mais uma amostra que teve o teste positivo para influenza B, perfazendo um total de 103 casos definidos como ICL.

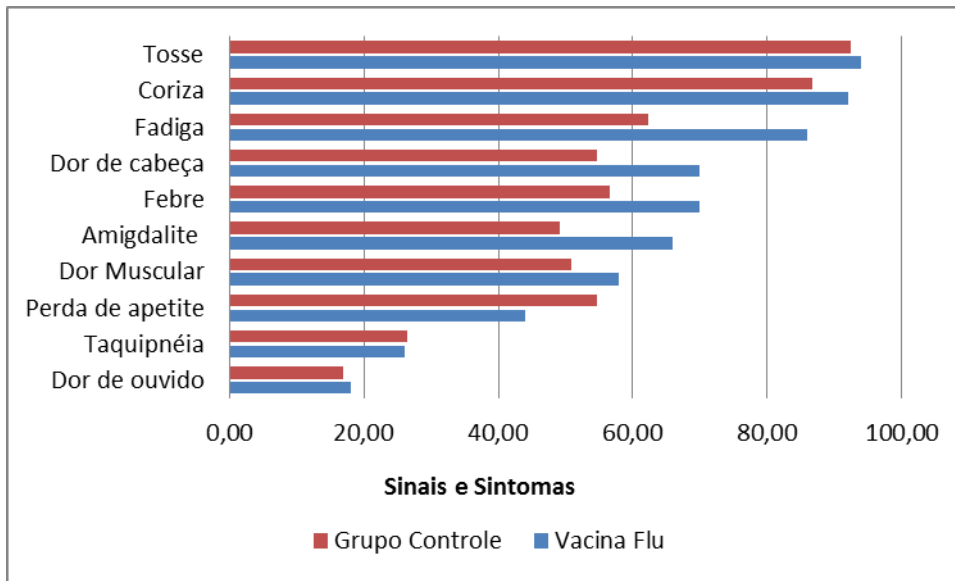
Entre as 561 amostras não confirmadas, 48 reações não funcionaram e houve um resultado no ponto de corte (falha no swInfl A), que por isso também não foi aproveitada.

#### **4.2.3 Influenza confirmada laboratorialmente (ICL)**

Identificaram-se, no total, 103 casos de ICL, 48 no *Grupo Vacina Flu* e 55 no *Grupo Controle*. A taxa de incidência acumulada de ICL foi 14,51 casos por 1.000 pessoas, sendo 11,95 casos por 1.000 pessoas no *Grupo Vacina Flu* e 18,19 casos por 1.000 pessoas no *Grupo Controle*. Como será apresentado mais adiante, parte destes casos de ICL se confirmou como influenza sazonal (48) e a outra como influenza A/(H1N1)2009 - o subtipo pandêmico (55), sendo que duas delas eram positivas para ambos os subtipos do vírus influenza. Incluiu-se, também, um caso de influenza B confirmado laboratorialmente.

Os principais sinais e sintomas observados entre os casos de ICL foram tosse, coriza, fadiga, febre e dor de cabeça (Figura 4). Ressalta-se que, para a variável fadiga, as diferenças encontradas entre os grupos de alocação foram estatisticamente significantes.

Ressalta-se que após a realização de testes específicos para a caracterização genotípica dos casos de influenza sazonal 25 (52,1%) foram confirmados como influenza A (H3).

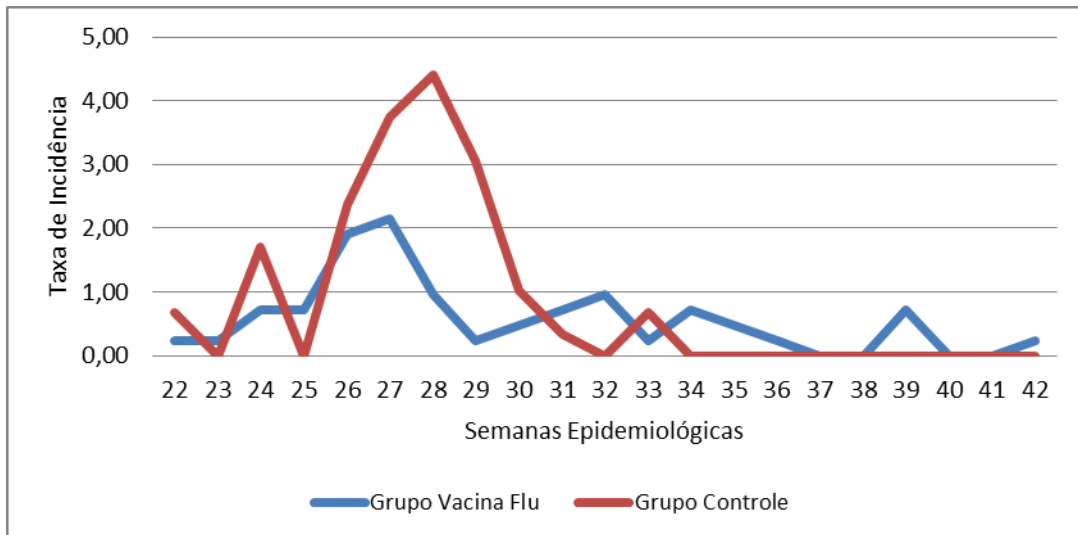


**Figura 4 -** Sinais e sintomas dos indivíduos que apresentaram quadro de ICL (em porcentagem), segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

#### 4.2.3.1 Distribuição temporal da taxa de incidência dos casos de ICL segundo a data do início dos sintomas (por semana epidemiológica)

Fica evidente, observando-se gráfico abaixo (Figura 5), que a taxa de incidência de casos de ICL foi bem mais elevada no *Grupo Controle* do que no *Grupo Vacina Flu* durante o período de pico. Naquele grupo, ocorreram dois picos de incidência nas semanas epidemiológicas 24 e 28 nos quais as taxas foram de 1,70 caso por 1.000 pessoas e de 4,42 casos por 1.000 pessoas, respectivamente. O pico de incidência no *Grupo Vacina Flu* ocorreu na semana epidemiológica 27, com 2,14 casos por 1.000 pessoas.

Também é possível verificar pela Figura 4 que os casos de ICL ocorreram até a semana epidemiológica 42 a qual terminou em 24 de outubro de 2009.



**Figura 5 -** Taxa de incidência de ICL (por 1.000 pessoas) segundo grupo de alocação e semana epidemiológica. São Paulo, SP, 2009.

#### 4.2.3.2 Densidade incidência de ICL

Como mostra a Tabela 13, a densidade de incidência de ICL foi de 0,57 caso por 1.000 pessoas-semanas, sendo mais elevada no *Grupo Controle* (0,72 caso por 1.000 pessoas-semanas) do que no *Grupo Vacina Flu* (0,47 caso por 1.000 pessoas-semanas). Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Este diferencial foi encontrado tanto para os escolares (1,06 e 1,30 caso por 1.000 pessoas-semanas, respectivamente, para os *Grupos Vacina Flu e Controle*), como para os contatos domiciliares (0,27 e 0,55 caso por 1.000 pessoas-semanas, respectivamente, os *Grupos Vacina Flu e Controle*). Para os contatos domiciliares, a diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Destaca-se que, nesta situação, a densidade de incidência entre os escolares foi mais elevada para os maiores de dez anos de idade. Já para os

contatos domiciliares, esta taxa teve comportamento inverso, pois foram os menores de dez anos de idade os que apresentaram a taxa mais elevada.

**Tabela 13 -** Número de casos e densidade de incidência de ICL entre os escolares e contatos domiciliares (1.000 pessoas-semana), segundo faixa etária (em anos) e grupo de alocação por. São Paulo, SP, 2009.

Grupo de alocação								
ICL	FE	Vacina Flu		Grupo Controle		TOTAL		
		Nº.	DI	Nº.	DI	Nº.	DI	p
Escolares	0 - 9	1	0,52	10	1,08	11	0,96	0,27
	>=10	26	1,10	13	1,44	38	1,20	0,22
<b>Subtotal</b>		<b>27</b>	<b>1,06</b>	<b>23</b>	<b>1,30</b>	<b>50</b>	<b>1,16</b>	<b>0,24</b>
CD	0 - 9	7	0,55	8	0,89	15	0,69	0,18
	>=10	15	0,22	23	0,49	38	0,33	0,07
<b>Subtotal</b>		<b>22</b>	<b>0,27</b>	<b>31</b>	<b>0,55</b>	<b>53</b>	<b>0,39</b>	<b>0,01</b>
<b>TOTAL</b>		<b>49</b>	<b>0,47</b>	<b>54</b>	<b>0,72</b>	<b>103</b>	<b>0,57</b>	<b>0,01</b>

FE: faixa etária

DI: densidade de incidência

#### 4.2.3.3 Efetividade da Vacina na prevenção de ICL

A efetividade protetora para ICL no geral foi de 34,6%. Para os escolares, esta taxa foi de 18,2%, destacando-se que os menores de 10 anos apresentaram uma taxa de 51,7%. Com relação aos contatos domiciliares, a efetividade protetora da vacina contra influenza sazonal foi de 50,9 %, sendo que os menores de 10 anos apresentaram efetividade de 38,1% e os maiores de 10 anos a efetividade foi de 55,0% (Tabela 14).



**Tabela 14 -** Efetividade da vacina contra influenza na prevenção de ICL confirmada laboratorialmente (em porcentagem). São Paulo, SP, 2009.

ICL	FE	DI Expostos / DI não Expostos*	1 - (DI)	EV (%) [1-(DI) *100] 1- IC 95%
<b>Escolares</b>				
	<b>0 - 9</b>	0,48317	0,51683	51,7 (-239,6; 98,9)
	<b>&gt;= 10</b>	0,71713	0,28287	28,3 (-52,0; 64,5)
<b>Subtotal</b>		<b>0,81767</b>	<b>0,18233</b>	<b>18,2 (-49,3; 54,9)</b>
<b>Contatos Domiciliares</b>				
	<b>0 - 9</b>	0,61876	0,38124	38,1 (-95,3; 80,9)
	<b>&gt;= 10</b>	0,44959	0,55041	55,0 (10,0; 78,2)
<b>Subtotal</b>		<b>0,49121</b>	<b>0,50879</b>	<b>50,9 (12,4; 72,9)</b>
<b>TOTAL</b>		<b>0,65397</b>	<b>0,34603</b>	<b>34,6 (5,6; 58,2)</b>

FE: Faixa etária

DI: Densidade de incidência

#### 4.2.3.4 Fatores associados à ocorrência de ICL

Em relação aos escolares, a variável que apresentou associação significativa com a ocorrência de ICL foi número de moradores no domicílio ( $p < 0,05$ ). Considerando que, ao se utilizar a variável número de pessoas que dormem com o escolar, o nível de significância da variável número de moradores aumentou e por isso optou-se por mantê-la no modelo.

Para os contatos domiciliares, as variáveis que apresentaram associação com a ocorrência de ICL foram: grupo de alocação, idade, sexo e número de moradores no domicílio. A Razão de Risco apresentado por esta última foi a mais elevada, sendo de 1,49407 ( $p < 0,05$ ) (Tabela 15).

A vacinação contra a influenza sazonal não se associou à ocorrência de ICL entre os escolares (variável grupo de alocação).

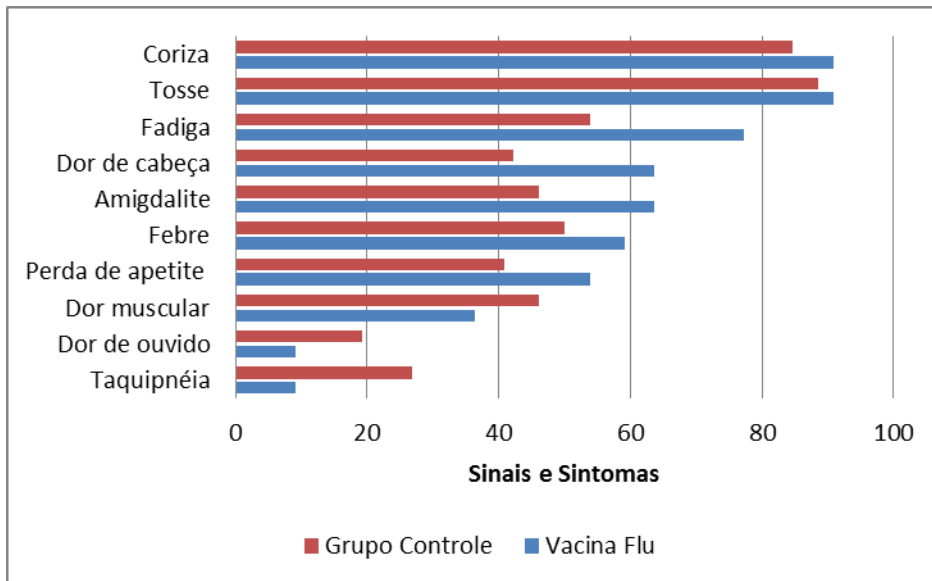
**Tabela 15 -** Resultados do teste de Cox com variáveis que apresentaram associação com ocorrência de ICL, segundo categoria: escolares e contatos domiciliares. São Paulo, SP, 2009.

T	Haz. Ratio	Linearized			[Intervalo Conf. 95%]	
		Std. Err.	t	P> t		
<b>Escolares</b>						
<b>Grupo de alocação</b>	0,84674	0,191580	-0,74	0,481	0,50754	1,41265
<b>Nº moradores</b>	1,32256	0,131639	2,81	0,02	1,05591	1,65653
<b>Nº. pessoas dormem</b>	0,93239	0,103710	-0,63	0,545	0,72498	1,19916
<b>Contatos Domiciliares</b>						
<b>Grupo de alocação</b>	0,53028	0,14852	-2,26	0,024	0,30627	0,91813
<b>Idade</b>	0,97257	0,00877	-3,08	0,002	0,95552	0,98991
<b>Sexo</b>	0,41801	0,12725	-2,87	0,004	0,23017	0,75912
<b>Nº. Moradores</b>	1,49407	0,16442	3,65	0,000	1,20420	1,85373

#### 4.2.4 Influenza sazonal

Dos 632 casos de IRA, 48 (7,59%) foram confirmados laboratorialmente como influenza A sazonal: 22 casos no *Grupo Vacina Flu* e 26 casos no *Grupo Controle*. A taxa de incidência acumulada foi de 6,72 casos por 1.000 pessoas, sendo 5,23 casos por 1.000 no *Grupo Vacina Flu* e 8,84 casos por 1.000 no *Grupo Controle*.

Os principais sinais e sintomas observados foram coriza e tosse, fadiga, dor de cabeça, amigdalite e febre (Figura 6). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de alocação.

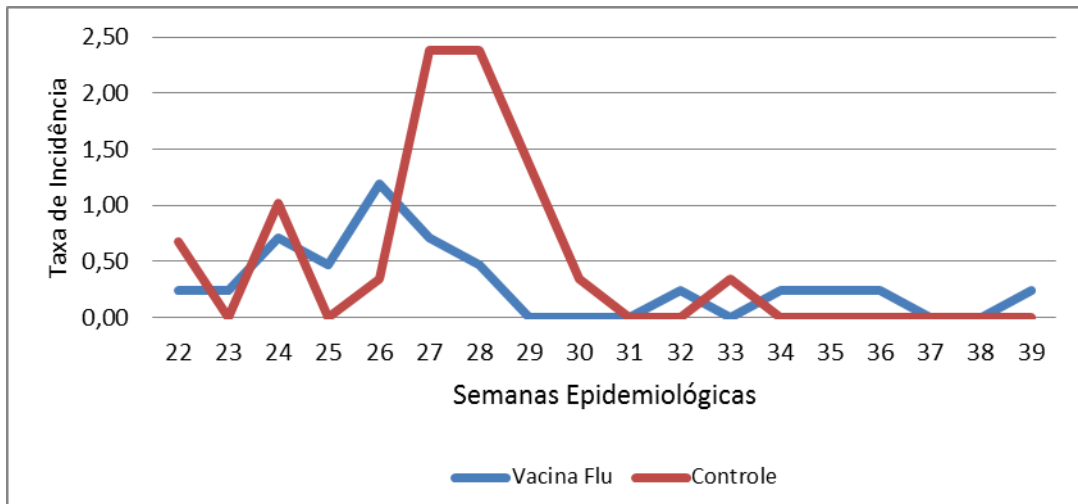


**Figura 6 -** Sinais e sintomas dos indivíduos que apresentaram quadro de influenza sazonal confirmada laboratorialmente (em porcentagem) segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

#### 4.2.4.1 Distribuição temporal da taxa de incidência dos casos de Influenza sazonal segundo a data do início dos sintomas (por semana epidemiológica)

Observa-se no gráfico abaixo (Figura 7) que foram detectados casos de influenza sazonal em 17 das 25 semanas epidemiológicas de acompanhamento. Durante este período, foram detectados casos em ambos os grupos de alocação, porém, no *Grupo Vacina Flu*, a taxa de incidência semanal variou de 0 a 1,19 caso por 1.000 pessoas, sendo que o pico ocorreu na semana epidemiológica 26.

No *Grupo Controle*, a taxa de incidência teve maior amplitude de variação (de 0 a 2,38 casos por 1.000 pessoas) e o pico de casos neste grupo ocorreu nas semanas epidemiológicas 27 e 28 (Anexo A).



**Figura 7 -** Taxa de incidência de influenza sazonal confirmada laboratorialmente (por 1.000 pessoas), segundo grupo de alocação e semana epidemiológica. São Paulo, SP, 2009.

#### 4.2.4.2 Densidade de incidência de influenza sazonal

A densidade de incidência geral foi de 0,26 caso por 1.000 pessoas-semana, sendo 0,19 caso por 1.000 pessoas-semana no *Grupo Vacina Flu* e 0,34 caso por 1.000 pessoas-semana no *Grupo Controle*. A diferença foi estatisticamente significativa.

De acordo com a Tabela 16, observa-se, ainda, que os escolares apresentaram taxas mais elevadas do que os contatos domiciliares (0,51 e 0,18 caso por 1.000 pessoas-semanas, respectivamente).

Porém, analisado pelos grupos de alocação do experimento, pode-se observar que o *Grupo Controle* apresentou densidade de incidência mais elevada do que o *Grupo Vacina Flu* tanto entre os escolares (0,46 e 0,59 caso por 1.000 pessoas-semanas, respectivamente) quanto entre os contatos domiciliares (0,11 e 0,28 caso por 1.000 pessoas-semanas, respectivamente). Nesta última categoria a foi estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Estas diferenças nas densidades de incidência de influenza sazonal também puderam ser verificadas entre os escolares (0,46 caso por 1.000 pessoas-semana no *Grupo Vacina Flu* e 0,59 caso por 1.000 pessoas-semana no *Grupo Controle*) e entre os contatos domiciliares (0,11 e 0,28 caso por 1.000 pessoas-semana, respectivamente).

**Tabela 16** - Número de casos e densidade de incidência de influenza sazonal confirmada laboratorialmente entre os escolares e contatos domiciliares (por 1.000 pessoas-semana), segundo faixa etária (em anos) e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

Influenza Sazonal	FE	Grupo de alocação				TOTAL		p
		Vacina Flu		Grupo Controle		Nº.	DI	
		Nº.	DI	Nº.	DI			
<b>Escolares</b>	0 - 9	1	0,52	6	0,62	7	0,60	0,48
	>=10	11	0,45	5	0,47	16	0,48	0,33
<b>Subtotal</b>		<b>12</b>	<b>0,46</b>	<b>11</b>	<b>0,59</b>	<b>23</b>	<b>0,51</b>	<b>0,27</b>
<b>CD</b>	0 - 9	4	0,30	4	0,43	8	0,35	0,32
	>=10	5	0,07	12	0,25	17	0,15	0,01
<b>Subtotal</b>		<b>9</b>	<b>0,11</b>	<b>16</b>	<b>0,28</b>	<b>25</b>	<b>0,18</b>	<b>0,01</b>
<b>TOTAL</b>		<b>22</b>	<b>0,19</b>	<b>26</b>	<b>0,34</b>	<b>48</b>	<b>0,26</b>	<b>0,04</b>

FE: faixa etária

DI: densidade de incidência

#### 4.2.4.3 Efetividade da vacina na proteção de Influenza sazonal

A efetividade da vacina para a proteção da infecção pelo vírus de influenza sazonal (não pandêmica) foi de 43,7% (IC 95% 0,4; 70,8), sendo mais baixa entre os escolares (23,0%) do que entre os contatos domiciliares (60,9%, IC 95% 6,1; 84,8).

Ressalta-se que, entre os contatos domiciliares maiores de dez anos, a efetividade da vacina foi de 71,1% (IC 95% 12,0; 92,0) (Tabela 17).

**Tabela 17** - Efetividade da vacina contra influenza na prevenção de influenza sazonal confirmada laboratorialmente (em porcentagem). São Paulo, SP, 2009.

Influenza Sazonal	FE	DI Expostos / DI não Expostos*	1 - (DI)	EV (%) [1-(DI) *100] 1- IC 95%
<b>Escolares</b>				
	<b>0 - 9</b>	0,84034	0,15966	-16,0 (-592,6; 98,2)
	<b>&gt;= 10</b>	0,95767	0,04233	4,2 (-192,3; 74,5)
<b>Subtotal</b>		<b>0,76955</b>	<b>0,23045</b>	<b>23,0 (-92,5; 68,9)</b>
<b>Contatos Domiciliares</b>				
	<b>0 - 9</b>	0,70691	0,29309	29,3 (-279,6; 86,8)
	<b>&gt;= 10</b>	0,28863	0,71137	71,1 (12,0; 92,0)
<b>Subtotal</b>		<b>0,39082</b>	<b>0,60918</b>	<b>60,9 (6,1; 84,8)</b>
<b>TOTAL</b>		<b>0,56334</b>	<b>0,43666</b>	<b>43,7 (0,4; 70,8)</b>

FE: Faixa etária M

DI: Densidade de incidência

#### 4.2.4.4 Fatores associados à ocorrência de influenza sazonal

Quando realizada a análise do modelo de Cox, verificou-se que, nenhuma variável analisada apresentou associação estatisticamente significativa com a ocorrência de influenza sazonal em relação aos escolares.

Já, em relação aos contatos domiciliares, as variáveis que se mostraram associadas significativamente com a ocorrência de influenza sazonal foram grupo de alocação e idade. Por outro lado, a variável número de moradores no domicílio foi a que apresentou maior risco para a ocorrência de influenza sazonal (HR: 1,35387; IC 95%: 0,990925; 1,849737), mas não apresentou

significância estatística ( $p > 0,05$ ). Mas, como esta variável mostrou-se importante para o desempenho modelo, optou-se por mantê-la.

Para os escolares, a vacinação não se associou à ocorrência de influenza sazonal (Tabela 18).

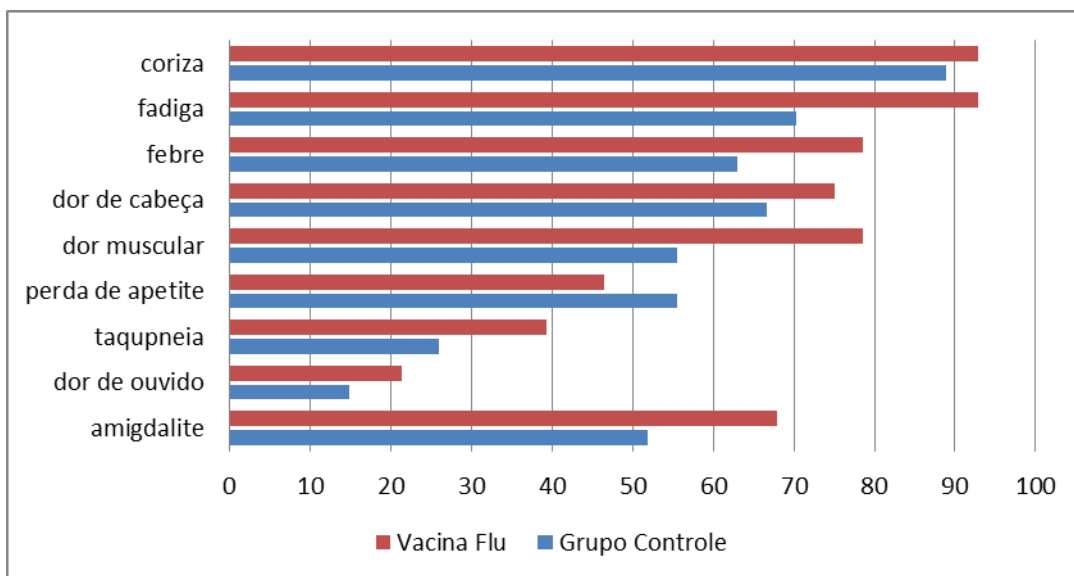
**Tabela 18** - Resultados do teste de Cox com variáveis que apresentaram associação com ocorrência de influenza sazonal confirmada laboratorialmente, segundo categoria: escolares e contatos domiciliares. São Paulo, SP, 2009.

T	Haz. Ratio	Linearized			[Intervalo Conf. 95%]	
		Std. Err.	t	P> t		
<b>Contatos Domiciliares</b>						
<b>Grupo de alocação</b>	0,43568	0,18217	-1,99	0,047	0,19198	0,98874
<b>Idade</b>	0,96816	0,01332	-2,35	0,019	0,94242	0,99462
<b>Nº. Moradores</b>	1,35387	0,21557	1,9	0,057	0,99093	1,84974

#### 4.2.5 Influenza pandêmica A/(H1N1)2009

Identificaram-se 55 casos de Influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente. A taxa de incidência acumulada foi de 7,75 casos por 1.000 pessoas, sendo 6,92 casos por 1.000 no *Grupo Vacina Flu* e 9,28 no *Grupo Controle*.

Os principais sinais e sintomas verificados entre os indivíduos que apresentaram influenza pandêmica A/(H1N1)2009 foram: tosse coriza, fadiga, febre e dor de cabeça (Figura 8).



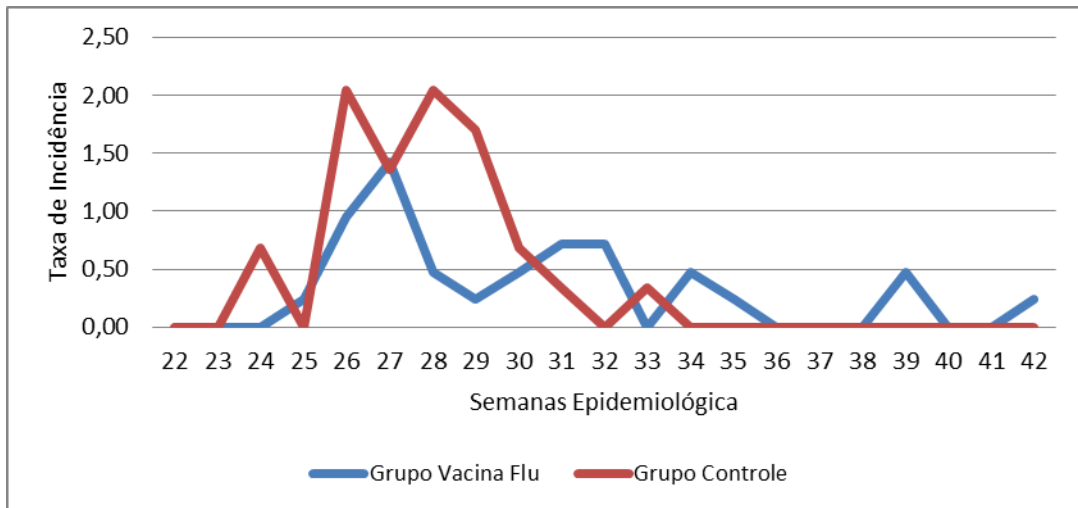
**Figura 8 -** Sinais e sintomas dos indivíduos que apresentaram quadro de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente (em porcentagem), segundo grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

#### 4.2.5.1 Distribuição temporal da taxa de incidência dos casos de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 segundo a data do início dos sintomas (por semana epidemiológica)

A circulação do vírus da Influenza pandêmica A/(H1N1)2009 foi identificada e confirmada laboratorialmente pela primeira vez no Brasil em 7 de maio de 2009 (semana epidemiológica 18). Em nosso estudo, os primeiros casos de IRA confirmados laboratorialmente como influenza A/(H1N1)2009 foram identificados a partir da semana epidemiológica 24.

De acordo com a Figura 9, pode-se observar que o *Grupo Vacina Flu* apresentou o pico na semana epidemiológica 27, com taxa de incidência de 1,43 caso por 1.000 pessoas. No *Grupo Controle*, observaram-se dois picos de incidência, que ocorreram nas semanas epidemiológicas 26 e 28 e as taxas de incidência de ambas foram de 2,04 casos por 1.000 pessoas. Os casos de influenza A/(H1N1)2009 foram detectados até a semana epidemiológica 42.





**Figura 9 -** Taxa de incidência de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente (por 1.000 pessoas), segundo semanas epidemiológicas e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

#### 4.2.5.2 Densidade de incidência

Dos 632 casos de IRA, 55 casos foram confirmados laboratorialmente como influenza A/(H1N1)2009. A densidade de incidência foi de 0,30 caso por 1.000 pessoas-semana, sendo 0,26 caso por 1.000 pessoas-semana no *Grupo Vacina Flu* e 0,36 caso por 1.000 pessoas-semana no *Grupo Controle* (Tabela 19).

A densidade de incidência entre os escolares foi de 0,61 caso por 1.000 pessoas-semana, sendo 0,58 e 0,66 caso por 1.000 pessoas-semanas, respectivamente, nos *Grupos Vacina Flu e Controle*. Devem-se destacar no grupo dos escolares os maiores de dez anos, que apresentaram densidade de incidência mais elevada no total (0,67 caso por 1.000 pessoas-semanas), bem como quando estratificado pelos grupos de alocação (0,58 e 0,93 caso por 1.000 pessoas-semanas, respectivamente, nos *Grupos Vacina Flu e Controle*).

Entre os contatos domiciliares, a densidade de incidência foi de 0,20 casos por 1.000 pessoas-semanas, sendo 0,16 e 0,26 caso por 1.000 pessoas-semanas, respectivamente, nos *Grupos Vacina Flu e Controle*. Ressaltam-se nesta categoria os menores de dez anos, que apresentaram as maiores densidades de incidência.

**Tabela 19** - Número de casos e densidade de incidência de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente entre os escolares e contatos domiciliares (por 1.000 pessoas-semana) segundo faixa etária e grupo de alocação. São Paulo, SP, 2009.

Grupo de alocação								
H1N1	FE	Vacina Flu		Grupo Controle		TOTAL		
		Nº.	DI	Nº.	DI	Nº.	DI	<i>p</i>
<b>Escolares</b>	0 - 9	1	0,52	4	0,42	5	0,43	0,40
	>=10	14	0,58	8	0,93	22	0,67	0,15
<b>Subtotal</b>		<b>15</b>	<b>0,58</b>	<b>12</b>	<b>0,66</b>	<b>27</b>	<b>0,61</b>	<b>0,36</b>
<b>CD</b>	0 - 9	3	0,23	4	0,43	7	0,31	0,21
	>=10	10	0,15	11	0,23	21	0,18	0,15
<b>Subtotal</b>		<b>13</b>	<b>0,16</b>	<b>15</b>	<b>0,26</b>	<b>28</b>	<b>0,20</b>	<b>0,09</b>
<b>TOTAL</b>		<b>28</b>	<b>0,26</b>	<b>27</b>	<b>0,36</b>	<b>55</b>	<b>0,30</b>	<b>0,11</b>

FE: faixa etária

DI: densidade de incidência

#### 4.2.5.3 Efetividade da vacina na proteção de influenza pandêmica A/(H1N1)2009

Verifica-se, ao observar a Tabela 20, que a estimativa de efetividade da vacina para a proteção de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 foi de 28,0%. Entre os escolares, a efetividade da vacina foi de 12,7% e, entre os contatos domiciliares, 39,9%. Quanto aos contatos domiciliares, destaca-se a faixa etária

dos menores de 10 anos de idade que apresentou a taxa de efetividade da vacina mais elevada, sendo de 47,3%.

**Tabela 20** - Efetividade da vacina contra influenza na prevenção de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente (em porcentagem). São Paulo, SP, 2009.

H1N1	FE	DI Expostos / DI não Expostos*	1 - (DI)	EV (%) [1-(DI) *100] 1- IC 95%
<b>Escolares</b>				
	<b>0 - 9</b>	1,24491	-0,24491	24,5 (-25,8;; 97,5)
	<b>&gt;= 10</b>	0,62422	0,37578	37,6 (-71,74; 75,6)
<b>Subtotal</b>		<b>0,87318</b>	<b>0,12682</b>	<b>12,7 (-104,3; 61,8)</b>
<b>CD</b>				
	<b>0 - 9</b>	0,52731	0,47269	47,3 (-211,6; 92,3)
	<b>&gt;= 10</b>	0,62825	0,37175	37,2 (-62,9; 76,1)
<b>Subtotal</b>		<b>0,60068</b>	<b>0,39932</b>	<b>39,9 (-35,3; 73,7)</b>
<b>TOTAL</b>		<b>0,72004</b>	<b>0,27996</b>	<b>28,0 (-26,9; 59,1)</b>

FE: Faixa etária

DI: Densidade de incidência

#### 4.2.5.4 Fatores associados à ocorrência de Influenza pandêmica A/(H1N1)2009

Na análise, segundo o modelo de Cox, foi identificada apenas a variável escola, que apresentou associação estatisticamente significativa, com a ocorrência de influenza pandêmica A/(H1N1)2009. Ressalta-se que, na distribuição dos casos por escola, verificou-se que duas delas (Escola 6 e Escola 9) apresentaram juntas 55,56% dos casos de influenza A/(H1N1)2009 .

Para os contatos domiciliares, observou-se associação estatisticamente significativa entre algumas variáveis, com a ocorrência de influenza pandêmica em dois modelos. No primeiro modelo, as variáveis que apresentaram associação foram: sexo e número de moradores no domicílio, sendo que esta foi a que

expressou a maior razão de risco proporcional (HR: 1,711762 e  $p = 0,001$ ). Já no segundo modelo, as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa foram: idade e escola. Destaca-se que os contatos domiciliares de alunos de duas escolas (Escola 6 e Escola 9) representaram 42,86% dos casos.

A vacinação contra a influenza sazonal não se associou à ocorrência de influenza A (H1N1), nem entre os escolares nem entre os contatos domiciliares. (variável “Grupo”).

**Tabela 21** - Resultados do modelo de Cox com variáveis que apresentaram associação com ocorrência de influenza pandêmica A/(H1N1)2009 confirmada laboratorialmente segundo categoria: escolares e contatos domiciliares. São Paulo, SP, 2009.

T	Haz. Ratio	Linearized		P> t	[Intervalo Conf. 95%]	
		Std. Err.	t			
<b>Escolares</b>						
<b>Grupo de alocação</b>	0,74664	0,27385	-0,8	0,446	0,32566	1,71179
<b>Escola</b>	1,19925	0,04954	4,4	0,002	1,09226	1,31671
<b>Contatos Domiciliares</b>						
<b>Modelo 1</b>						
<b>Grupo de alocação</b>	0,68283	0,26015	-1	0,317	0,32360	1,44084
<b>Sexo</b>	0,38213	0,16683	-2,2	0,028	0,16241	0,89914
<b>Nº. moradores</b>	1,71176	0,26761	3,44	0,001	1,25999	2,32551
<b>Modelo 2</b>						
<b>Grupo de alocação</b>	0,5463	0,20905	-1,58	0,114	0,25805	1,56538
<b>Idade</b>	0,97510	0,01186	-2,07	0,038	0,95213	0,99862
<b>Escola</b>	1,1536	0,08404	1,96	0,05	1,00011	1,33065

## 5 DISCUSSÃO

---

Neste estudo foi realizado um ensaio comunitário em que se vacinaram 1742 crianças, alocadas aleatoriamente para os dois grupos de intervenção e controle, denominados *Grupo Vacina Flu* (1021 crianças) e o *Grupo Controle* (721 crianças) que receberam a vacina influenza e contra meningite C conjugada, respectivamente

O *Grupo Vacina Flu* foi constituído por 47 crianças menores de nove anos elegíveis para receber a segunda dose de vacina influenza; destas 72,34% (35) foram vacinadas. No *Grupo Controle*, dentre as 241 crianças menores de nove anos elegíveis para receber uma segunda dose de vacina, apenas 84 (34,85%) receberam a vacina contra varicela. Entre os motivos apresentados pelos integrantes do *Grupo Controle* para não receberem a vacina contra a varicela, destaca-se que 80,41% das crianças haviam tido a doença anteriormente e, por isso, não havia necessidade de receber a vacina.

Ao final deste estudo, foi possível descrever a incidência de quadros sindrômicos de IRA em comunidade (632 casos) e também de ICL (103 casos). Estes casos foram classificados posteriormente como influenza sazonal (48 casos) e pandêmica A/(H1N1)2009 (55 casos).

Após análise de efetividade direta e indireta da vacina influenza para os diferentes desfechos - IRA, ICL, influenza sazonal e pandêmica A/(H1N1)2009 - demonstrou-se que a vacina contra influenza foi efetiva para proteção de infecção pelo vírus responsáveis pelos quadros de influenza sazonal, principalmente, entre os contatos domiciliares (EV: 61%), sendo que, neste grupo, a efetividade foi mais elevada para os maiores de 10 anos (EV: 71%) (Tabela 20).

De acordo com Basta et al. (2009), a capacidade de uma estratégia de vacinação ser efetiva para prevenir uma doença na população é determinada por três fatores: i) a eficácia da vacina na proteção direta contra infecção, doença e na redução de infecciosidade; ii) a intensidade basal de transmissão e iii) o nível de cobertura vacinal. Com base nesta afirmação, a discussão dos resultados será desenvolvida em três partes.

A primeira questão está relacionada com a eficácia da vacina utilizada no estudo, considerando que já é de conhecimento geral que a vacina contra influenza é uma vacina eficaz. A proteção conferida pela vacina influenza aos indivíduos sadios vai de 70% até 90%, quando os subtipos em circulação e vacinal são antígenicamente similares. Aos idosos, maiores de 65 anos de idade, a eficácia pode ser um pouco menor, mas responde com taxas que variam de 20% a 70% de eficácia para a prevenção das hospitalizações por pneumonia e gripe. Em crianças, a imunogenicidade da vacina influenza varia de 30% a 90% sendo diretamente proporcional à idade. Três ensaios controlados apresentaram efetividade da vacina variando de 56% (menores de nove anos) a 100% (maiores de 10 anos) para influenza confirmada por laboratório (Fiore et al., 2010). Estes resultados deram embasamento para a recomendação de duas doses aos menores de nove anos de idade.

Ressalta-se que a eficácia da vacina influenza depende de vários fatores, entre eles, a concordância antigênica dos subtipos vacinais com os subtipos circulantes, sendo que quanto maior a concordância, maior a eficácia da vacina. Estudos encontraram resultados indicando que houve uma baixa efetividade da vacina nas temporadas anuais de influenza em que essa concordância foi pobre. Bridges et al. (2000), em ensaio clínico aleatorizado, controlado por placebo, encontraram efetividade vacinal superior durante três temporadas de influenza

com muita concordância entre os subtipos circulantes e vacinais (86%), e quando a concordância foi muito pobre, a efetividade não foi muito maior do que zero.

Um exemplo deste fenômeno é encontrado no estudo de caso-controle realizado por Savulescu et al., (2011). O objetivo do estudo era estimar a efetividade da vacina sazonal trivalente de 2010-2011 em prevenir influenza confirmada por laboratório na Espanha. Os resultados mostraram que houve divergência entre efetividade da vacina monovalente utilizada em 2009, que continha antígenos do vírus pandêmico e a vacina sazonal trivalente de 2010-2011, uma vez que a primeira (monovalente) mostrou ser mais efetiva. Os autores colocaram duas possibilidades para ter sido verificada a baixa efetividade vacinal. A primeira foi o fato de a vacina monovalente não ter sido recomendada para pessoas maiores de 64 anos de idade, o que resultou em pessoas mais jovens e imunocompetentes vacinadas. A segunda foi a possibilidade de o vírus ter sofrido algumas alterações genéticas devido a modificações nos aminoácidos da hemaglutinina que geraram novos subtipos do vírus da temporada de 2010-2011 (Savulescu, 2011).

Neste estudo estava prevista a realização de testes para caracterização genotípica dos subtipos circulantes, como forma de se conhecer este perfil no período do estudo, bem como, para refinar a informação sobre efetividade da vacina. Infelizmente, devido à limitação de recursos financeiros não foi possível realizar tais testes e, conseqüentemente, não houve a averiguação de concordância com os subtipos dos casos de ICL, classificados como sazonal em tempo oportuno para apresentar os resultados no presente estudo.

A segunda questão relativa à efetividade da estratégia de vacinação diz respeito à intensidade basal de transmissão do vírus. Esta intensidade de

transmissão pode ser inferida por meio de análise das taxas de incidência acumulada e das densidades de incidência.

Neste estudo assumiu-se que, para detectar em torno de 2% a 4% de influenza confirmada por laboratório, seriam necessários detectar 30% e 25% de casos de IRA em escolares e contatos domiciliares, respectivamente. Com base nas estimativas estabelecidas no plano amostral, esperava-se encontrar diferenciais proporcionados pela vacinação, de forma a beneficiar com proteção de infecção e doença, tanto os escolares vacinados como seus contatos domiciliares. Para responder esta hipótese, além da incidência acumulada, realizou-se uma análise das densidades de incidência.

No entanto, os resultados mostraram taxas de incidência acumulada muito menores do que o esperado, tanto para IRA quanto para influenza sazonal. E, mesmo para a influenza pandêmica para a qual não havia sido estabelecida estimativa de detecção de casos, observou-se que a incidência foi muito menor do que a relatada na literatura, por ocasião de outras pandemias que ocorreram no último século.

Entre os motivos para a ocorrência de taxas de incidência abaixo do esperado, identificou-se o atraso de 15 dias na realização da vacinação dos escolares devido à mudanças na gestão da Secretaria Estadual de Educação. Com isso, a vacinação foi realizada no período de 18 a 22/05/2009, embora, inicialmente, estivesse prevista para ser realizada na mesma época da Campanha de Vacinação dos Idosos (25/04 a 09/05/2009). Em decorrência deste atraso na data da vacinação, a vigilância ativa também começou mais tarde o que, conseqüentemente, acarretou em perdas na detecção de casos de IRA que ocorreram no mês de maio. Porém, mesmo considerando tais perdas anteriormente mencionadas, a incidência de IRA e ICL nesta amostra estudada,



aparentemente, apresentou taxas muito abaixo do que se encontra descrito em literatura.

Independentemente de a densidade de incidência encontrada ter sido menor do que as taxas de incidência verificadas em literatura, na análise dos dados verificou-se que os escolares tiveram densidade de incidência mais elevada do que os contatos domiciliares.

Analisando-se esta categoria separadamente, pode-se observar que os escolares do *Grupo Vacina Flu* apresentaram densidade de incidência mais baixa do que aqueles que pertenciam ao *Grupo Controle* em relação a todos os desfechos estudados: IRA, ICL, influenza sazonal e influenza A/(H1N1) 2009. Quando distribuída por faixas etárias, observaram-se diferenças no comportamento da densidade de incidência em relação aos desfechos estudados, sendo que os menores de dez anos apresentaram densidade de incidência mais elevada para os que tiveram influenza sazonal, em ambos os grupos de alocação (Tabela 16).

Para os escolares que tiveram ICL e influenza A/(H1N1)2009, as densidades de incidência foram mais elevadas entre os que tinham dez anos de idade e mais, em ambos os grupos de alocação (Tabelas 13 e 19)

Entre os contatos domiciliares, os menores de dez anos do *Grupo Vacina Flu* apresentaram densidade de incidência mais elevada de IRA do que o *Grupo Controle*. Quanto aos contatos domiciliares que apresentaram ICL, influenza sazonal e A/(H1N1) 2009, as densidades de incidência foram mais elevadas no *Grupo Controle*. Nesta categoria, para os quatro desfechos encontrados, as densidades de incidência foram mais elevadas para os menores de dez anos.

Esta análise mostra que os diversos quadros de infecção pelo vírus influenza aqui estudados apresentaram comportamento diferenciado entre os escolares, independentemente, de faixa etária bem como de grupo de alocação do experimento. Ou seja, mesmo com pequeno número de casos foi possível verificar que a vacinação exerceu pouca influência na suscetibilidade dos escolares em adquirir infecção pelo vírus influenza de forma a alterar o comportamento da gripe. Deve-se levar em conta que a redução no tamanho da amostra e o seu desbalanceamento quanto à distribuição etária levaram a uma diminuição no poder de detectar maiores diferenças entre os dois grupos de alocação. Por outro lado, a falta de concordância antigênica dos subtipos vacinais com aqueles em circulação muito provavelmente corroborou com a baixa efetividade da vacina entre os escolares.

Quanto às taxas de incidência verificadas para influenza pandêmica A/(H1N1)2009, comparando com as taxas de incidência acumuladas do município de São Paulo, onde só foram notificados casos graves, de acordo com a Coordenação de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, no período de 28 de abril a 31 de dezembro de 2009, foram confirmados 3737 casos de gripe A/(H1N1)2009 e 947 de influenza sazonal [São Paulo (SP), 2010]. Ou seja, a taxa de incidência para o total da população do município de São Paulo foi de 33,97 e 8,61 casos por 100.000 pessoas, respectivamente. Neste estudo, as taxas de incidência acumulada foram bem mais elevadas (769,45 casos por 100.000 pessoas de influenza A/(H1N1)2009 e 671,52 casos por 100.000 pessoas de influenza sazonal). E, as taxas de densidade de incidência foram de 25,99 casos 100.000 pessoas-semana para influenza sazonal e 30,03 casos por 100.000 pessoas-semana para influenza A/(H1N1)2009.

A terceira questão sobre o sucesso de um programa de vacinação está relacionada às taxas de vacinação. Estas precisam ser elevadas e homogêneas na comunidade de crianças em idade escolar para que se verifique queda na incidência da influenza nas crianças, diminuição da taxa de transmissibilidade e, por conseguinte, diminuição das taxas de morbidade e de mortalidade das pessoas que convivem com os vacinados. A vacinação de crianças em idade escolar pode se tornar mais oportuna ainda quando realizada como estratégia ampla de política pública, permitindo, dessa forma, a diminuição da carga da influenza à população de risco acrescido de adoecer e de desenvolver um caso grave de doença, tais como: as crianças menores de dois anos de idade, os adultos maiores de 60 anos de idade, e os indivíduos portadores de doenças crônicas ou condições de base.

Até o presente momento, não se conhece o nível de cobertura vacinal necessário para controlar a disseminação da doença. O estudo de Michigan (EUA), Monto et al. (1970), mostrou que a população não vacinada apresentou taxa de doença respiratória três vezes mais elevada do que a da população vacinada. De acordo com os autores, *“a taxa de proteção calculada não compara um grupo totalmente vacinado com outro grupo não vacinado, e sim as populações de dois municípios, sendo que em um deles 85,8% das crianças haviam sido vacinadas”*.

No Ensaio de Comunidade realizado por Hurwitz et al. (2000), embora não tenha sido verificada queda da incidência de doença respiratória e de doença respiratória febril, foi evidenciada uma tendência de efetividade da vacina influenza entre as crianças que tinham títulos de anticorpos iguais ou maiores do que dez.

Piedra et al. (2005) também encontram boa proteção nas crianças que receberam a vacina, contudo, onde a proporção de vacinados foi pequena (<20%) não houve redução nas taxas de doença respiratória entre os contatos escolares atendidos por médico.

No Ensaio de Comunidade randomizado e duplo-cego, realizado com objetivo de avaliar a efetividade da vacina influenza em crianças de 3 a 15 anos de idade e outros membros da comunidade, Loeb et al. (2010) identificaram que houve a indução de imunidade de rebanho nas comunidades em que a cobertura vacinal alcançou 80%.

Com objetivo de reduzir as taxas de influenza no país, segundo Plans-Rubió (2012) o Governo Americano propôs que a cobertura vacinal de influenza alcançasse 80% em pessoas saudáveis e 90% em pessoas de alto risco. Na Europa, desde 2003, procura-se atingir o objetivo de vacinar pelo menos 75% dos idosos e das pessoas de alto risco. De acordo com Plans-Rubió (2012), as taxas estadunidenses seriam suficientes para interromper a cadeia de transmissão da influenza. O estudo conclui que a cobertura da vacinação contra a gripe deve ser aumentada nos Estados Unidos e na Europa, a fim de induzir a imunidade de rebanho. Segundo o autor, *“It is necessary to develop new influenza prevention messages based on herd immunity.”*

No Japão, Kawai et al. (2011) realizaram um estudo de 24 anos de observação, e mostraram que, no período em que a vacinação foi totalmente voluntária e a cobertura vacinal alcançou índices superiores a 80% em escolares, não houve diferenças claras entre o período de vacinação e não vacinação e a ocorrência de surtos explosivos. No entanto, os autores mostram que houve uma redução no número de classes canceladas nas escolas e o absenteísmo escolar e

alegam que esta redução pode ter ocorrido devido à proteção contra a transmissão da doença produzida pela vacina.

Neste estudo, devido à elevada proporção de perdas pela não adesão de escolares, não foram possíveis de serem alcançadas taxas de vacinação elevadas e homogêneas em todas as escolas, com o intuito de se obter melhor distribuição das faixas etárias. Estes dois problemas geraram uma heterogeneidade na distribuição etária da amostra de escolares cujos os grupos de alocação ficaram desbalanceados.

Ainda assim, analisando-se a influenza sazonal, verificou-se que os menores de dez anos apresentaram densidade de incidência mais elevada, tanto entre os escolares quanto entre os contatos domiciliares, indicando concentração de casos em crianças. Ampliando-se esta estimativa para os menores de 15 anos, verificou-se que esta parcela da população do estudo envolveu 77,1% dos casos de influenza sazonal (37/48).

Estes resultados vieram ao encontro do que já foi comprovado em outros estudos e permitiram inferir que, mesmo com muitas limitações, confirmou-se o papel importante desempenhado pelas crianças na manutenção da cadeia de transmissão da influenza. Nos domicílios onde havia escolares vacinados, verificou-se proteção indireta para seus contatos domiciliares. Estes benefícios indiretos, identificados em pequena escala neste estudo, podem alcançar uma dimensão extraordinária caso as crianças de idade escolar (de seis a 18 anos de idade) fossem incluídas nos programas de vacinação contra influenza.

Outro fator importante deve ser considerado quando da análise do comportamento de IRA frente ao total de casos confirmados de influenza (102/632), este resultado indica que, possivelmente, quadros de infecções

respiratórias agudas semelhantes à influenza ocorreram devido a outros agentes infecciosos que não o vírus influenza.

Esta suspeita só poderia ser esclarecida caso se tivesse tido a oportunidade de realizar testes para outros agentes etiológicos, especialmente, testes para alguns vírus respiratórios específicos como o vírus sincicial respiratório (VSR); parainfluenza (VPI) e rinovírus (RnV) os quais costumam estar em circulação concomitantemente com os vírus influenza, inclusive em períodos de alta incidência, como os verificados nos estudos citados abaixo. Por esses estudos, foi possível verificar que os casos de IRA estavam associados a um conjunto de agentes etiológicos e o mesmo deve ter ocorrido neste estudo, uma vez que mais de 80% dos casos de IRA foram negativos para influenza. Por isso, entendeu-se que a não definição etiológica para influenza dos casos negativos foi uma limitação importante do estudo, mesmo não fazendo parte de seus objetivos.

Alguns estudos que realizaram coleta de amostras nasais e que as testaram para outros agentes etiológicos, especialmente, outros vírus respiratórios, mostraram que o percentual de positividade para influenza em geral é menor do que para alguns outros vírus, principalmente, Vírus Sincicial Respiratório (VSR).

Isto foi referido por Neuzil et al. (2002), que compararam os resultados encontrados em um estudo de coorte de cinco anos, no qual 1665 crianças menores de cinco anos de idade foram acompanhadas por uma média de 1,8 anos (total de seguimento = 3041 crianças-ano), com outro estudo realizado na mesma localidade, com crianças menores de dois anos de idade, também matriculadas no mesmo serviço de saúde. Os autores concluíram que a taxa de doença do trato respiratório inferior secundária à infecção por VRS foi muito mais elevada (37 casos por 1.000 crianças) quando comparada com doença do trato

respiratório inferior secundária à infecção por influenza (10 casos por 1.000 crianças).

Bellei et al. (2007b) coletaram 412 amostras de lavado nasal de indivíduos em um Hospital Escola do município de São Paulo, com objetivo de avaliar a atividade e padrões de sazonalidade da influenza durante três anos consecutivos (2001-2003). A população amostral era composta de: 140 pacientes procedentes da comunidade; 203 trabalhadores da saúde e 69 pacientes de transplante renal. Desse total, 21% foram positivas para influenza A ou B; as outras etiologias virais identificadas foram: VSR (2,5%), VPI-1 (0,25%), VPI-2 (0,25%), VPI-3 (0,5%).

Em outro estudo, Bellei et al. (2007a) analisaram separadamente os 203 trabalhadores da saúde. No estudo foram testadas todas as amostras nasais negativas para influenza por imunofluorescência direta (IFD) com RT-PCR. Os autores identificaram que, destas amostras negativas, 37,7% eram de RnV e 4,8% de Coronavírus (CoV). Nenhuma amostra negativa foi confirmada para influenza A ou B por RT-PCR. Nesse estudo foi interessante verificar que o rinovírus foi o vírus detectado com maior frequência nas temporadas 2002 e 2003 de influenza, sendo que, no período analisado, o mesmo não seguiu um padrão sazonal típico, como descrito em outros lugares.

Hui et al. (2008) realizaram um estudo prospectivo a fim de conhecer a incidência, a etiologia, a história natural da influenza e a utilização de serviços de saúde relacionadas a episódios suspeitos de influenza (ILI) em idosos residentes em casas de repouso de Hong Kong. Das 256 amostras processadas de suspeita de influenza, os resultados mostraram que as infecções bacterianas tiveram uma porcentagem mais elevada do que as infecções virais (53,3% e 46,7%, respectivamente). Além disso, as infecções virais mostraram-se mais vulneráveis

às variações sazonais do que às bacterianas as quais cursaram durante todo o ano.

Chan et al. (2011) realizaram um estudo retrospectivo no pico da epidemia do vírus influenza A/(H1N1)2009, em 2009-2010, no estado de Rhode Island (EUA). Os resultados mostraram que 52,68% dos pacientes admitidos com suspeita de influenza (influenza-like) tinham outros vírus respiratórios: RnV (33,7%); RSV (7,3%); VPI (6,0%), Adenovírus (4,4%), CoV e Metapneumovírus (<1%).

Considerando que ainda há material biológico disponível referente às amostras de IRA cuja suspeita para influenza apresentou resultado negativo, será possível ainda realizar a classificação final dos demais agentes etiológicos quando houver aporte financeiro para aquisição de tais testes.

Diversos autores têm afirmado que as crianças em idade escolar, por terem mais facilidade de eliminação e difusão do vírus influenza do que os adultos, tornam-se responsáveis em grande proporção pela disseminação da influenza na comunidade e desempenham um papel importante na sustentação da transmissão da influenza. Tais autores acrescentam ainda que a ocorrência de infecção pelos vírus da influenza em crianças de diferentes faixas etárias gera consequências socioeconômicas importantes devido às altas taxas de transmissão entre os membros da família, ao aumento nas taxas de absenteísmo ao trabalho e escola e no consumo de antibióticos. Além de disso, as taxas elevadas de infecção corroboram para um aumento no uso de serviços de saúde tanto de atendimentos ambulatoriais como de hospitalizações. (Neuzil, 2002; Principi, 2008; Izurieta, 2000; Loeb, 2010).

Como referido anteriormente, Woodall et al. (1958) verificaram o mesmo na pandemia de 1957, em Londres. Nesse estudo os autores mostraram que a



taxa de ataque de adultos foi entre duas e três vezes maiores nos domicílios com crianças em idade escolar.

Monto et al. (1970) quando realizaram uma intervenção comunitária em dois municípios de Michigan já haviam identificado que crianças eram as maiores introdutoras do vírus influenza nos domicílios durante os períodos interpandêmicos. O estudo, que tinha por objetivo avaliar a proteção indireta nos não vacinados no município onde ocorreu a vacinação contra influenza, apurou que houve interrupção da cadeia de transmissão e indução de imunidade de rebanho para o restante da comunidade.

Rudenko, et al. (1993), em um estudo na antiga União Soviética, também demonstraram proteção indireta de escolares não vacinados que eram contatos de classe com escolares que receberam a vacina.

Nichol et al. (1995) realizaram ensaio controlado e aleatorizado de vacina contra influenza em crianças de pré-escola. Os resultados mostraram que os contatos domiciliares das crianças vacinadas com influenza tiveram 42% menos doença respiratória febril do que familiares de crianças não vacinadas contra influenza.

Por isso, hoje em dia, muitos autores têm se dedicado a estudar a efetividade da administração da vacina em crianças de idade escolar. Em tais estudos busca-se verificar o quanto a vacinação foi útil à comunidade em que vive o escolar vacinado e em qual proporção os contatos domiciliares dessas crianças foram beneficiados, deixando de adoecer.

Em revisão sistemática na qual foram incluídos 14 estudos (11 sobre efetividade da vacina e 3 estudos econômicos), Jordan et al. (2006) encontraram resultados mostrando que a vacinação universal de crianças pode acarretar em

benefícios indiretos à população. No entanto, de acordo com os autores, *“problemas nos desenhos dos estudos não permitem que esta hipótese seja considerada como comprovada e a extensão do potencial benefício fornecido pela vacinação contra influenza em crianças de idade escolar ainda é difícil de quantificar”*. Entretanto, dentre os estudos analisados, destaca-se aquele realizado por Esposito et al. (2003), por ter uma metodologia mais refinada, que permitiu aos autores demonstrarem a proteção estatisticamente significativa da vacinação contra infecção no trato respiratório em familiares de crianças vacinadas com a vacina inativada intranasal.

Em estudo prospectivo de base populacional sobre internações, consultas ambulatoriais e de emergência atribuíveis à influenza confirmada por laboratório, realizado por Poehling et al. (2006), mostrou-se que, embora as taxas de hospitalização atribuíveis à gripe fossem importantes, as taxas médias anuais de consultas externas atribuíveis à gripe para crianças de 0 a 59 meses de idade foram mais frequentes que hospitalização. Nesta ótica, os autores afirmaram que: *“mesmo que a razão primordial de vacinar crianças contra influenza esteja baseada na diminuição das taxas de hospitalização por casos graves, a redução de visitas ambulatoriais atribuíveis à prevenção de influenza causada pela vacinação das crianças pode ser um efeito espetacular em termos de custos para os serviços de saúde e deve ser levado em consideração quando das análises de custo-efetividade da vacina”* (Poehling et al., 2006).

Principi, et al. (2003), após concluírem que a influenza em crianças tem um impacto considerável, especialmente, socioeconômico, recomendaram a realização de campanhas de vacinação em massa contra o vírus da influenza em crianças saudáveis para diminuir a carga da doença, bem como para diminuir as taxas de absentismo escolar e ao trabalho.

Como referido anteriormente, até o presente momento, as estratégias de vacinação contra influenza têm estabelecido como população alvo segmentos de maior risco para desenvolver casos graves ou mesmo vir a óbito devido ao agravamento da doença. Tais estratégias buscam diminuir as taxas de morbidade e mortalidade nos grupos mais vulneráveis que geram aumento na demanda por serviços saúde para consultas médicas ambulatoriais e internações hospitalares.

Em 2008, vislumbrando possível impacto que poderia decorrer da vacinação de crianças de seis meses a 18 anos, os CDC passaram a recomendar que toda a população estadunidense deste grupo etário recebesse a vacina contra influenza a partir da temporada de 2008-2009 (Fiore et al. 2008) E, em 2010, a recomendação de vacinação foi ampliada para toda a população maior de seis meses de idade (Fiore et al., 2010). Esta recomendação tomou como base diferentes estudos e também dados sobre efetividade e segurança, suprimento e programas já realizados com sucesso e estudos econômicos, e a vacinação universal de crianças foi comparada com as estratégias que vêm sendo utilizadas no momento. No entanto, Fiore et al. (2012) reconhece que o impacto desejado ainda continua sendo um grande desafio para o país e para o sistema de saúde em geral. O autor também refere que há necessidade de implantar estratégias alternativas para alcançar a cobertura vacinal dos escolares e, entre elas, a vacinação em escolas é a que tem chance de ser a mais promissora.

Estes estabelecimentos concentram crianças ao menos por um período do dia, o que torna este segmento da sociedade bastante acessível para a realização da vacinação de maneira otimizada, sendo que, nas escolas, é possível vacinar uma grande quantidade de pessoas em um curto período de tempo.

Um estudo de intervenção de base escolar, realizado em Maryland (EUA), resultou em redução de doenças relacionadas à influenza nos domicílios

onde havia crianças que pertenciam às escolas aleatorizadas para receber a vacina de intervenção. Este modelo de estudo foi planejado para comparar o efeito da vacinação de escolares tanto nas crianças que receberam a vacina quanto em suas famílias, independentemente, do estado vacinal individual de cada escolar (King et al. 2006).

Acrescenta-se o fato de que na análise de benefícios e custos desse mesmo estudo, Schmier et al. (2008) concluíram que a efetividade da vacinação nas escolas se estendeu para a família e que um programa de imunização de alta eficiência, que não solicita gasto de tempo dos pais, gera benefício econômico. No caso do estudo de King et al. (2006), a imunização realizada nas escolas mostrou-se um método eficiente de vacinação em massa.

Quanto às vantagens de vacinar crianças em idade escolar, King et al. (2010) acrescentaram que fatores relacionados à higiene e à aglomeração também favorecem a propagação dos vírus da influenza nas escolas, tanto para os alunos quanto para funcionários da mesma. O estudo recomendou a vacinação de um grande número de crianças com objetivo de reduzir as taxas de infecção das mesmas, dos contatos da escola (professores e funcionários) e, também, dos contatos da comunidade em que vivem as crianças.

Além de serem espaços especialmente bons por facilitarem a realização da vacinação, as escolas estão sendo vistas com especial interesse, hoje em dia, para a introdução de vigilância ativa para a detecção precoce de surtos de influenza a partir de taxas de absenteísmo escolar.

De acordo com Mann et al. (2011), a epidemiologia da influenza tem demonstrado que crianças em idade escolar desempenham um papel importante tanto na aquisição da doença quando na sua disseminação, por isso, as escolas são lugares ideais para se detectar surtos de influenza. Com base nessa

premissa, o Departamento de Saúde de Miami instituiu, desde 2007, um sistema de informação que contempla 350.000 estudantes de 436 escolas, que preenchem formulário eletrônico informando diariamente sobre o comparecimento dos estudantes. Este sistema contém ainda informações demográficas e geográficas dos estudantes. O sistema tem se mostrado eficiente para desencadear alerta nas escolas onde havia taxas de absenteísmo acima do esperado.

Frente às colocações anteriores, entende-se que as crianças em idade escolar devem ser consideradas como população alvo para a vacinação contra a influenza devido às elevadas taxas de morbidade e o papel que desempenham na transmissão e sustentação da doença. Neste estudo, a vacina influenza utilizada mostrou-se efetiva tanto para ICL e influenza sazonal.

Para a ICL, as taxas de efetividade da vacina foram de 34,6% (IC 95% 5,6; 58,2); sendo que os contatos domiciliares apresentaram 50,9% (IC 95% 12,4; 72,9) e os contatos domiciliares maiores de 10 anos, 55,0% (IC 95% 10,0; 78,2).

Com relação à influenza sazonal a taxa de efetividade da vacina para a população total foi de 43,7% (IC 95% 0,4; 70,8). Neste casos também, as taxas foram mais elevadas para os contatos domiciliares (60,9% - IC 95% 6,1; 84,8) e, dentre estes, os maiores de dez anos de idade foram os que tiveram a maior taxa de efetividade da vacina (71,1% IC 95% 12,0; 92,0).

Além disso, a experiência de vacinação em escolas, vivenciada neste estudo, mostrou-se bastante efetiva, na medida em que cerca 98% da população-alvo foi vacinada em dois dias de atividade.

Por isso, mesmo considerando que o estudo não tenha sido realizado de acordo com o que havia sido previsto, a vacinação em escolares mostrou-se

benéfica aos contatos domiciliares e pode ser uma estratégia que pode contribuir para a ampliação do espectro de indivíduos livres da influenza para além daqueles que receberam a vacina.

Entre as limitações do estudo, destaca-se o pouco espaço de tempo para operacionalizar as ações da vacinação. Isto ocorreu por causa do atraso no recebimento da autorização para a realização da vacinação, devido a mudanças na gestão da Secretaria de Educação do Estado de São Paulo. Com este entrave, não se tinha nenhuma possibilidade de dar início aos trabalhos de campo, tais como, realizar as necessárias reuniões de esclarecimento com os pais ou responsáveis pela criança.

Este atraso resultou em um número excessivo de pais ou responsáveis que recusaram a participação de seus filhos no estudo, pois não tiveram oportunidade de fazer contato com a equipe do estudo para tirar dúvidas e permitir que a criança fosse vacinada. Isso sem contar que, em uma das escolas, teve-se a oportunidade de entrar em contato com apenas 18 pais ou responsáveis, pois a diretora da escola, que seguia princípios “naturalistas” de vida e não aceitava o uso de vacinas, não autorizou a realização da vacinação. Essa diretora ainda tolheu a liberdade dos pais de fazerem as suas opções com base no conteúdo do TCLE e de tirarem suas dúvidas com a equipe do estudo.

Com esse grande número de crianças que ficaram sem autorização para participar do estudo, a amostra ficou menor do que havia sido estimada (5.194 crianças a serem vacinadas). Esta redução do tamanho da amostra levou a uma perda do poder do estudo.

Esta dificuldade enfrentada ocorreu em proporções diferentes em cada uma das escolas e, com isso, houve desbalanceamento tanto nas taxas de

vacinação, que sofreram grandes variações de uma escola para outra, como, em decorrência destas, ficou-se com diferenças importantes nas faixas etárias.

Além disso, o atraso na realização da vacinação pode ter gerado perda de casos de IRA/influenza que ocorreram no início da temporada, porém anteriores à vacinação e à realização da vigilância ativa.

Outra limitação para o estudo, como referido anteriormente, foi a falta de recursos para realizar a caracterização genotípica das amostras coletadas que impossibilitou a descrição do perfil dos subtipos circulantes e a comparação com os subtipos vacinais. Esta caracterização começou a ser realizada recentemente e, até o momento, foi identificado que 25 das 48 amostras classificadas como influenza sazonal eram influenza A(H3). Esse trabalho ainda não está totalmente concluído e por isso os dados não foram incluídos nos resultados deste estudo.

Outra lacuna na área de laboratório foi a falta de recursos para a realização de testes que identificassem outros agentes etiológicos em amostras de secreção nasal cujo resultado foi negativo para influenza. Desta maneira, dos casos de IRA, 65,36% (432/661) das amostras ficaram sem classificação final, sendo 41,67% (180 amostras) no *Grupo Controle* e 58,33% (252 amostras) no *Grupo Vacina Flu*.

Por último, destaca-se o fato de que a pandemia influenza A/(H1N1)2009 cursou concomitantemente com a influenza sazonal o que, certamente, comprometeu os resultados tanto quanto à incidência da influenza como em relação à efetividade da vacina, já que a concordância entre os subtipos vacinal e o circulante foi muito baixa na vacinação, sendo que o subtipo da vacina utilizada foi A/Brisbane/59/207 (H1N1) enquanto o subtipo pandêmico era A/Califórnia/7/2009.

## 6 CONCLUSÕES

Ao final, este estudo conclui que foi realizada a descrição de Infecção Respiratória Aguda (IRA) em comunidade, bem como a descrição da ocorrência de influenza, influenza sazonal e de influenza pandêmica A/(H1N1)2009.

As taxas de incidência de IRA e de influenza sazonal e pandêmica A/(H1N1)2009 confirmadas laboratorialmente foram muito menores do que o esperado, muito embora a atividade de vigilância ativa tenha sido realizada com a total segurança de que todos os casos suspeitos dessa população estudada tiveram a oportunidade de serem buscados e identificados, uma vez que, a cada semana, entrava-se em contato com o total da amostra de domicílios.

Este Ensaio de Comunidade permitiu a verificação de que a vacina contra influenza utilizada na temporada de 2009 foi efetiva para proteger os contatos domiciliares contra influenza sazonal, principalmente entre aqueles que pertenciam aos domicílios do *Grupo Flu*, o que pode ter ocorrido pela imunidade de rebanho.

No entanto, observou-se que a vacina contra influenza não apresentou efetividade para influenza sazonal entre as crianças vacinadas, ou seja, não foi capaz de proteger de infecção pelo vírus influenza. Além das perdas de crianças elegíveis para vacinação geradas por dificuldades enfrentadas na operacionalização da vacinação, outra questão que corroborou com a diminuição no número de casos de influenza sazonal foi a presença do vírus influenza pandêmico circulando concomitantemente no município de São Paulo desde o início da atividade de campo.



Desta forma, se por um lado esta ocorrência prejudicou os resultados esperados no estudo, por outro, tivemos uma oportunidade ímpar de descrever a ocorrência de influenza pelo vírus A/(H1N1)2009 em comunidade do município de São Paulo.

Mesmo não tendo sido realizados testes laboratoriais para identificar a concordância entre os subtipos circulantes e os vacinais, sabe-se que a vacina utilizada neste estudo tinha baixa concordância, uma vez que, além dos subtipos sazonais, existia um subtipo pandêmico em circulação [A/(H1N1)2009] para o qual não havia vacina disponível.

A presença do subtipo pandêmico também pode ter influenciado na capacidade do estudo para avaliação da efetividade da vacina, considerando que ela continha um subtipo H1N1, não concordante com o vírus que circulou na temporada de 2009.

Tendo em vista a possibilidade de grande aumento na produção da vacina em nosso país e considerando as evidências demonstradas pelo estudo sobre a importância da vacinação de crianças em idade escolar, permanece o desafio em nosso país de se realizar outros estudos relacionados à efetividade da vacina influenza que demonstrem os benefícios da vacinação nesse grupo. Para tanto, é recomendável que os novos estudos epidemiológicos sejam planejados com tamanho de amostra suficientemente grande para identificar diferenciais de se adquirir doença entre os dois grupos, experimental e controle, e conseqüentemente, comprovar a efetividade da vacina influenza em nossa comunidade. Os achados de novos estudos seriam de muita utilidade para o estabelecimento de uma política de vacinação no Brasil que vise à otimização do uso da vacina, incorporando crianças em idade escolar na população alvo da campanha nacional de vacinação.

## REFERÊNCIAS

---

Alexandrova GI, Budilovsky GN, Koval TA, Polezhaev FI, Garmashova LM, Ghendon YZ, et al. Study of live recombinant cold adapted influenza bivalent vaccine of type A for use in children: an epidemiological control trial. *Vaccine* 1986; 4:114-8.

Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, Mills M, Daly J, Samore M, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006; 118(6):2409-17.

Basta NE, Chao DL, Halloran ME, Matrajt L, Longini, Jr. IM. Strategies for pandemic and seasonal influenza vaccination of schoolchildren in the United States. *Am J Epidemiol.* 2009; 170(6):679-86.

Bellei N, Carraro E, Perosa AH, Benfica D, Granato CF. Influenza and rhinovirus infections among health-care workers. *Respirology.* 2007a; 12(1):100-3.

Bellei N, Carraro E, Perosa A, Granato C. Patterns of influenza infections among different risk groups in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007b;11(4):399-402.

Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med.* 2005; 353(24):2559-67.

Blank PR, Schwenkglens M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect.* 2009; 58(6):446-58.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – Análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. *Bol Eletrônico Epidemiol.* 2010;10(1):1-21.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe técnico: campanha nacional de vacinação contra a influenza 2012. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2012. [citado 2012 Mai 31] 25p. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe\\_tecnico\\_campanha\\_influenza\\_2012.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_tecnico_campanha_influenza_2012.pdf)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza [internet]. 3a versão. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2006. [citado 2008 Fev 12] 242 p. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p\\_influenza\\_consulta\\_final.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/p_influenza_consulta_final.pdf).

Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003; 52(RR-8):1-44

Bridges CB, Levandowski RA, Cox NJ. Inactivated influenza Vaccines. In: Plotkin, SA, Orestain WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 259-90.

Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284(13):1655-63.

Brondi L, da Silva Jr. JB. Vacuna contra influenza: experiencia en Brasil. In: Resúmenes de lo 12º Congreso - Latinoamericano de Pediatría - Taller sobre inmunizaciones; 2000. Montevideo-Uruguay. Montevideo; 2000. p. 26-7.

Campagna AS. Tendência da Mortalidade por Doenças Respiratórias em idosos antes e depois da Vacinação contra Influenza no Brasil – 1992 a 2005. [dissertação]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia, 2007.

CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1). Geneva: World Health Organization, April 2009. [citado em 2011 Julho 21]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptcr/en/index.html>.)

Chan PA, Mermel LA, Andrea SB, McCulloh R, Mills JP, Echenique I, et al. Distinguishing characteristics between pandemic 2009-2010 influenza A (H1N1) and other viruses in patients hospitalized with respiratory illness. *PLoS One*. 2011;6(9):e24734.

Cunha SS, Camacho LAB, Santos AC, Dourado I. Influenza vaccination in Brazil: rationale and caveats. *Rev Saúde Pública* 2005;39(1):129-36.

Daufenbach L. Morbidade hospitalar por causas relacionadas a influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006: situação atual, tendências e impacto da vacinação [dissertação]. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva Universidade Federal da Bahia, 2008.

Duncan BB, Stevens, A Iser BPM, Malta DC, Silva GA, Schmidt MI. Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tendências de 1991 a 2009.

In: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília; Ministério da Saúde; 2011. [citado 2012 Abril 02]. P. 117-34 (Série G. Estatística e Informação em Saúde). Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap\\_5\\_saude\\_brasil\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap_5_saude_brasil_2010.pdf)

Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Gironi S, Bosis S, Lambertini L, et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine* 2003;21(23):3162-8.

Esposito S, Moloteni CG, Daleno C, Valzano A, Fossali E, Dalt LD, et al. Clinical and socioeconomic impact of different types and subtypes of seasonal influenza viruses in children during influenza seasons 2007/2008 and 2008/2009. *BMC Infectious Diseases* [Internet] 2011 Oct 12 [cited 2011 July 9];11: Article 271 [9 p.]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205059/pdf/1471-2334-271.pdf>

Fiore AE, Epperson S, Perrotta D, Bernstein H, Neuzil K. Expanding the recommendations for annual influenza vaccination to school-age children in the United States. *Pediatrics*. 2012 Mar;129 Suppl 2:S54-62.

Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008 Aug 8;57(RR-7):1-60.

Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Jul 31;58(RR-8):1-52. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2009 Aug 21;58(32):896-7.

Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2010 Aug 13;59(31):993. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Sep 10;59(35):1147.

Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2010; 60 (RR-8):68p.

Garcia-Garcia L, Valdespino-Gómez JL, Lazcano-Ponce E, Jimenez-Corona A, Higuera-Iglesias A, Cruz-Hervert P, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ*. 2009;339:b3928

Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325(5937):197-201.

Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N Engl J Med*. 2009; 361(11):1945-52.

Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-6):1-40.

Hui DS, Woo J, Hui E, Foo A, Ip M, To KW, Cheuk, et al. Influenza-like illness in residential care homes: a study of the incidence, aetiological agents, natural history and health resource utilisation. *Thorax*. 2008; 63(8):690-7.

Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo S, Ginsberg M, et al. Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. *JAMA* 2000; 284(13):1677-83.

Izurieta H, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000; 342(4):232-9.

Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Pietrantonj CD. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365:773-80.

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; 24:1047-62.

Katz J, Hancock K, Veguilla V, Zhong W, Lu XH, Sun H, et al. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 2009; 58(19):521-4.

Katz R, Fischer J. The revised international health regulations: a framework for global pandemic response. *Glob Health Gov.* 2010 Spring;3(2):1-18. Disponível em:[http://ghgj.org/Katz%20and%20Fischer\\_The%20Revised%20International%20Health%20Regulations.pdf](http://ghgj.org/Katz%20and%20Fischer_The%20Revised%20International%20Health%20Regulations.pdf)

Kawai S, Nanri S, Ban E, Inokuchi M, Tanaka T, Tokumura, et al. Influenza vaccination of schoolchildren and influenza outbreaks in a school. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(2):130-6

Kelly H, Carcione D, Dowse G, Effler P. Quantifying benefits and risks of vaccinating Australian children aged six months to four years with trivalent inactivated seasonal influenza vaccine in 2010. *Euro Surveill.* 2010; 15(37):19661-5.

King Jr. JC, Lichenstein R Cummings GE, Magderb LS. Impact of influenza vaccination of schoolchildren on medical outcomes among all residents of Maryland. *Vaccine* 2010; 28:7737-42.

King Jr. JC, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med.* 2006; 355(24):2523-33.

Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis: a self-learning Text.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2005. 590 p.

Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook HA, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun 1;50(11):1498-504.

Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. *Foundations of epidemiology.* 2<sup>nd</sup> ed. New York, Oxford: Press. 1980. 375 p.

Loeb M, Moss L, Fonseca K, Fox J, Earn DJD, Fred Aoki F, et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities. A randomized trial. *JAMA* 2010;303(10):943-950

Louie JK, Schechter R, Honarmand S, Guevara HF, Shoemaker TR, Madrigal NY, et al. Severe pediatric influenza in California, 2003-2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics.* 2006;117(4):e610-8.

Luna EJ, Gattás VL. Effectiveness of the Brazilian influenza vaccination policy, a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2010;52(4):175-81.

Mann P, O'Connell E, Zhang G, Llau A, Rico E, Leguen FC. Alert system to detect possible school-based outbreaks of influenza-like illness. *Emerg Infect Dis*. 2011; (2):262-4.

Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F, Giambi C, Nicoll A, Lévy-Bruhl D, L, et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008-2009. *Euro Surveill*. 2010;15(44):pii:19700.

Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T Jr. Effect of vaccination of a school-age population upon the course of an A2-Hong Kong influenza epidemic. *Bull World Health Organ*. 1969;41(3):537-42.

Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T Jr. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis*. 1970;122(1):16-25.

Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi PG, Staat MA, et al. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics*. 2008;121(1):1-8.

Neuzil KM, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season. effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:986-91.

Nichol KL, Margolis KL, Murdoch M, MaCFadden RY, Hauge M, Magnann S, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, N Engl J Med. 1995; 333(14): 889-893.

Pamuk E, Heck K, Reuben C, Lochner K. Socioeconomic status and health chartbook. Health, United States, 1998. Hyattsville, Ma: National Center for Health Statistics, 1998. [citado 2012 Jun 14] 233p. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus98.pdf>

Pan American Health Organization. Centers for Disease Control and Prevention of the United States. Generic protocol for influenza surveillance. Washington, D.C.: PAHO Health Surveillance and Disease Management Area Communicable Disease Unit Viral Disease Team, 2006. [citado 2012 Jul 14]. 45p. (PAHO/HDM/CD/V/411/06). Disponível em: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/flu-snl-gpis.pdf>

Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005;23(13):1540–8.

Pitman RJ, Gelb D, Siddiqui MR, Gay NJ, Edmunds WJ. Assessing the burden of influenza and other respiratory infections in England and Wales. *J Infect.* 2007;54(6):530-8.

Plans-Rubió P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Prev. Med.* 2012;55:72-7.

Poehling KA, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med.* 2006; 355:31-40.

Precioso AR, Miraglia JL, Campos LM, Goulart AC, Timenetsky M do C, Cardoso MR, et al. A phase I randomized, double-blind, controlled trial of 2009 influenza A (H1N1) inactivated monovalent vaccines with different adjuvant systems. *Vaccine.* 2011 Nov 8;29(48):8974-81.

Principi N, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J.* 2003, 22(10):S207-10.

Reichert TA, Fedson NS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med.* 2001;344(12):889-96.

Rudenko LG, Monto AS, Kendal AP, Grigorieva EP, Burtseva EP, Rekstin AR, et al. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. *J Infect Dis.* 1993;168(4):881-7.

Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(3):145-54.

São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Informe Técnico - Influenza pandêmica H1N1 2009. Fase pós-pandêmica – Atualização. Versão W, janeiro de 2011. São Paulo: Coordenadoria de Controle de Doenças, 2011. [citado 2011 Ago 16]. 8 p. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/IF11\\_INFLUENZA\\_2701.pdf](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/IF11_INFLUENZA_2701.pdf)

São Paulo (SP). Prefeitura de São Paulo, Coordenação de Vigilância em Saúde. Influenza A (H1N1). *Bol Inform COVISA.* 2010;(3):1-8.

Savulescu C, Jiménez-Jorge S, de Mateo S, Ledesma J, Pozo F, Casas I, et al. Effectiveness of the 2010/11 seasonal trivalent influenza vaccine in Spain: preliminary results of a case-control study. *Euro Surveill.* 2011;16(11).pii:19820.



Schmier J, Li S, King JC Jr, Nichol K, Mahadevia PJ. Benefits and costs of immunizing children against influenza at school: an economic analysis based on a large-cluster controlled clinical trial. *Health Aff (Millwood)*. 2008; 27(2):w96-104.

Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):834-40.

Shindo N. Global seasonal influenza disease burden and implementation of WHA 56.19. Geneva: World Health Organization, 2010. [citado 2011 Ago 08]. 5p. Disponível em:[http://www.who.int/immunization/sage/Influenza\\_4\\_WHA56.19\\_N\\_Shindo\\_SAGE\\_April\\_2010.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/Influenza_4_WHA56.19_N_Shindo_SAGE_April_2010.pdf)

Silvestre J. O impacto da vacinação antiinfluenza na população idosa. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, Cançado FA, Gorzoni ML, Rocha SM. *Tratado de geriatria e gerontologia*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2002. p. 569-73.

Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis*. 2000 Mar;181(3):831-7.

Thompson WW, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292(11):1333-40.

Thompson WW, Weintraub E, Brammer L, Cox NJ, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289(2):179-86.

van Elden LJ, Nijhuis M, Schipper P, Schuurman R, van Loon AM. Simultaneous detection of influenza viruses A and B using real-time quantitative PCR. *J Clin Microbiol*. 2001;39(1):196-200.

van Essen GA, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003; 21(6):1780-5.

Woodall J, Rowson KEK, McDonald JC. Age and Asian influenza, 1957. *Br Med J*. 1958;2(5108):1316-8.

World Health Organization (WHO). Adoption of global agenda on influenza. Part II. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002a,77(23)191-5.

World Health Organization (WHO). Global agenda on influenza. Part I. Wkly Epidemiol Rec. 2002b,77(22)179-82.

World Health Organization. A description of the process of seasonal and H5N1 influenza vaccine virus selection and development. Draft 19 November 2007. Geneva: World Health Organization, 2007 [citado 2011 Ago 08] Disponível em: <http://www.who.int/influenza/resources/documents/Fluvaccvirusselection.pdf>

World Health Organization. Acute Respiratory Infections (Update September 2009) [citado 2010 Set 21]. Disponível em: [http://who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/index1.html](http://who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index1.html)

World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1). Geneva: World Health Organization, 2009. [citado 2011 Jul 21]. 7 p. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptcr/en/index.html>

World Health Organization. Global Influenza Programme: global surveillance during an pandemic. Version 1 Updated draft april 2009. Geneva: World Health Organization [citado 2011 Set 13] 35p. Disponível em: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/global\\_pandemic\\_influenza\\_surveillance\\_apr09.pdf](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/global_pandemic_influenza_surveillance_apr09.pdf)

World Health Organization. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [citado 2011 Nov 11]. 2011a Disponível em: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/em/index.html](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/em/index.html)

World Health Organization. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Flunet. [citado 2011 Nov 11]. 2011b Disponível em: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/flunet/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/)

## ANEXOS

---

**ANEXO A - CALENDÁRIO DAS SEMANAS EPIDEMIOLÓGICAS (SE)  
DE 2009**

<b>SE</b>	<b>Início</b>	<b>Término</b>
1	04/01/2009	10/01/2009
2	11/01/2009	17/01/2009
3	18/01/2009	24/01/2009
4	25/01/2009	31/01/2009
5	01/02/2009	07/02/2009
6	08/02/2009	14/02/2009
7	15/02/2009	21/02/2009
8	22/02/2009	28/02/2009
9	01/03/2009	07/03/2009
10	08/03/2009	14/03/2009
11	15/03/2009	21/03/2009
12	22/03/2009	28/03/2009
13	29/03/2009	04/04/2009
14	05/04/2009	11/04/2009
15	12/04/2009	18/04/2009
16	19/04/2009	25/04/2009
17	26/04/2009	02/05/2009
18	03/05/2009	09/05/2009
19	10/05/2009	16/05/2009
20	17/05/2009	23/05/2009
21	24/05/2009	30/05/2009
22	31/05/2009	06/06/2009
23	07/06/2009	13/06/2009
24	14/06/2009	20/06/2009
25	21/06/2009	27/06/2009
26	28/06/2009	04/07/2009
27	05/07/2009	11/07/2009
28	12/07/2009	18/07/2009

<b>SE</b>	<b>Início</b>	<b>Término</b>
29	19/07/2009	25/07/2009
30	26/07/2009	01/08/2009
31	02/08/2009	08/08/2009
32	09/08/2009	15/08/2009
33	16/08/2009	22/08/2009
34	23/08/2009	29/08/2009
35	30/08/2009	05/09/2009
36	06/09/2009	12/09/2009
37	13/09/2009	19/09/2009
38	20/09/2009	26/09/2009
39	27/09/2009	03/10/2009
40	04/10/2009	10/10/2009
41	11/10/2009	17/10/2009
42	18/10/2009	24/10/2009
43	25/10/2009	31/10/2009
44	01/11/2009	07/11/2009
45	08/11/2009	14/11/2009
46	15/11/2009	21/11/2009
47	22/11/2009	28/11/2009
48	29/11/2009	05/12/2009
49	06/12/2009	12/12/2009
50	13/12/2009	19/12/2009
51	20/12/2009	26/12/2009
52	27/12/2009	02/01/2010

## **ANEXO B – CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 17/12/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1053/08**, intitulado: "**AValiação da Efetividade da Vacina Contra Influenza em Escolares do Município de São Paulo, 2009-2010.**" apresentado pelo Departamento de **MEDICINA TROPICAL**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Expedito José de Albuquerque Luna**

Pesquisador (a) Executante: **Vera Lúcia Gattás**

CAPPesq, 18 de Dezembro de 2008



**Prof. Dr. Eduardo Massad**  
**Presidente da Comissão de**  
**Ética para Análise de Projetos**  
**de Pesquisa**

## ANEXO C – PLANO AMOSTRAL

ESCOLARES			CONTATOS DOMICILIARES (CD)		
Nº. vacinados com VCI = 2294			Nº. CD de crianças VCI = 6882		
Grupo Experimental	Grupo Controle (GC)	Total	Grupo Experimental	Grupo Controle (GC)	Total
2.294	2.294	<b>4.588</b>	6.882	6.882	<b>13.764</b>
80% de 4588 = 3.670			80% de <b>13764</b> = 11.011		
Nº. de amostras coletadas (de casos de IRA)					
30% de 3.670 = 1.101 amostras/escolares			25% de 11.011 = 2.753 amostras/CD		
Total de amostras coletadas = 1101 + 2753= 4.364 amostras					
Considerando que teremos em torno de = 2 a 4% casos confirmados de Flu					
Flu em VCI (2% de 1101) = 22 casos/escolares			Flu em contatos de VCI (2% de 2753) = 55 casos/CD		
Flu em GC (4% de 1101) = 44 casos/escolares			Flu em CD em GC (4% de 2753) = 110 casos/CD		
<b>Total de casos confirmados = 66 caso/escolares</b>			<b>Total de casos confirmados = 165 casos/CD</b>		
Total de casos de influenza sazonal confirmados por laboratório = 66 + 165 = 231 casos					

## ANEXO D – SELEÇÃO DA AMOSTRA

Escola		Tamanho da UPA	Tamanho acumulado	Sorteio
1	1	308	308	*
2	2	347	655	
3	3	697	1352	889,7
4	4	378	1730	
5	5	209	1939	
6	6	363	2302	
7	7	381	2683	
8	8	509	3192	2915,4
10	10	284	3476	
11	11	380	3856	
12	12	736	4592	
13	13	565	5157	4941,1
14	14	458	5615	
15	15	499	6114	
16	16	200	6314	
17	17	441	6755	
18	18	479	7234	6966,8
19	19	542	7776	
20	20	342	8118	
21	21	367	8485	
22	22	367	8852	
23	23	201	9053	8992,5
24	24	627	9680	
25	25	382	10062	
26	26	312	10374	
28	28	386	10760	
1	30	311	11071	11018,2
2	31	387	11458	
3	32	434	11892	
4	33	380	12272	
6	34	363	12635	
7	35	269	12904	
8	36	479	13383	13043,9
9	38	223	13606	
10	39	324	13930	
11	40	699	14629	
12	41	277	14906	
13	42	477	15383	15069,6
14	43	334	15717	
15	44	261	15978	
16	45	481	16459	
17	46	461	16920	
18	47	439	17359	17095,3
19	48	296	17655	
20	49	363	18018	
21	50	353	18371	
22	51	419	18790	
23	52	431	19221	19121
24	53	349	19570	
25	54	293	19863	
28	56	394	20257	

IA	2025,7
IC	889,7
697	311
509	479
565	477
479	439
201	431
2451	2137
	4588



## **ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

### Prezado(a) Sr.(a)

O seu filho(a) e sua família estão sendo convidados para participar de uma pesquisa que será realizada para descobrir se a vacina contra “gripe”, quando aplicada em crianças e adolescentes (acima de 6 anos de idade) traz benefícios para eles, sua família e outras pessoas que moram na mesma casa. Este estudo será realizado com estudantes do Ensino Fundamental matriculados em nove Escolas da Rede Estadual localizadas no Distrito do Butantan.

Para participar deste estudo, o Senhor(a) deverá ler este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) até o final. Se concordar que seu filho(a) seja voluntário para receber uma das vacinas em questão, de acordo com o **grupo** em que ele for selecionado, o senhor(a) deverá assinar este documento e, então, receberá uma cópia dele para guardar e consultar sempre que desejar.

Não assine este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de perguntar tudo o que quiser e receber respostas satisfatórias a todas as suas perguntas.

### Objetivo do estudo

Comparar o número de pessoas que ficam com gripe entre os dois **grupos** de crianças e todos os familiares que moram junto com elas. Os grupos são:

- ✪ Grupo que receberá a vacina contra “gripe”; **ou**
- ✪ Grupo controle que receberá a vacina contra meningite C e vacina contra “catapora”.

Esta comparação revelará se a vacina contra “gripe” funciona na proteção das crianças e daqueles que moram na mesma casa que elas.

### **INFORMAÇÕES SOBRE AS VACINAS**

#### **Vacina contra “gripe”**

- ✪ Crianças de 6 a 8 anos de idade completos: recebem 2 doses, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose.

- ✳ Crianças a partir de 9 anos de idade e adolescentes receberão somente uma (1) dose da vacina contra a gripe.
- ✳ A vacina será aplicada por via injetável no braço (região do músculo deltoide) e todos os cuidados com a manutenção da vacina estarão sob a responsabilidade da Coordenação deste Projeto.

### **Vacina Meningocócica Conjugada do Grupo C**

Esta vacina é importante na prevenção da doença meningocócica tipo C, responsável por causar muitos casos de meningite em São Paulo. Esta doença é causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*. A transmissão ocorre pelo contato próximo com pessoas infectadas. Este tipo de meningite (tipo C) é considerado grave e tem rápida evolução, a vacina é de proteção prolongada.

- ✳ Crianças a partir de 2 meses de vida já podem receber a vacina que é dose única para todas as idades.
- ✳ A vacina será aplicada por via injetável no braço (região do músculo deltoide) e todos os cuidados com a manutenção da vacina estarão sob a responsabilidade da Coordenação deste Projeto

### **Vacina contra “catapora”**

A varicela popularmente conhecida como “catapora”, é uma doença altamente contagiosa, causada pelo *vírus varicela-zoster*, e transmitida por via aérea através de gotículas e aerossóis (por exemplo: tosse, espirro) que entram no organismo pelo nariz e boca (vias respiratórias superiores) ou pelos olhos (mucosa ocular). A vacina faz com que o corpo produza proteção contra a doença, esta proteção permanece por vários anos.

- ✳ Crianças a partir de 12 meses de vida já podem receber a vacina que é de dose única para todas as idades.
- ✳ A vacina será aplicada por via subcutânea no braço, ou seja, por baixo da pele e todos os cuidados com a manutenção da vacina estarão sobre a responsabilidade da Coordenação do Projeto.

Na prática, as crianças participantes do estudo, os pesquisadores e os profissionais de saúde que farão o acompanhamento dessas crianças não saberão quem tomou qual vacina até o final do estudo. Isto permitirá que todos sejam igualmente avaliados, de maneira que não haja nem um tipo de alteração na análise das diferenças entre aquelas que receberam a vacina contra gripe quando comparados com aquelas que receberam as demais vacinas.

## **O ESTUDO TERÁ DURAÇÃO DE APROXIMADAMENTE UM ANO**

### **Desconfortos e riscos do estudo**

Os desconfortos mais comuns que a criança ou o adolescente poderão apresentar estão relacionados com o local da injeção da vacina, como inchaço, dor e vermelhidão. Podem ocorrer em menor número alguns sintomas como tontura, dor de cabeça e dor no corpo e em raros casos reações alérgicas de leve a graves. Qualquer anormalidade que ocorra será prontamente atendida pela equipe do estudo, sem nenhum custo para você.

Em caso de algum Evento Adverso Pós Vacinação (EAPV) de maior gravidade, seu filho(a) será atendido(a) nas seguintes instituições de atenção à saúde:

*Centro de Saúde-Escola Samuel Pessoa (CS Escola)*

Av. Vital Brasil, 1490 – Butantã, São Paulo – SP

caso seja necessário atendimento de emergência, a criança será encaminhada ao:

Hospital Universitário da USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 – Butantã, São Paulo, SP

### **Etapas do estudo**

**1º. Etapa:** assinatura deste documento (TCLE) e preenchimento da ficha de identificação da criança. Distribuição do material para acompanhamento da saúde de seu filho(a) após a vacinação.

O Sr.(a). receberá um termômetro e será orientado a preencher uma folha o registro de qualquer alteração que ocorra no local da injeção assim como qualquer problema de saúde que aconteça no período de 30 dias após a vacinação.

**2º. Etapa:** aplicação da primeira dose da vacina nas crianças de 6 a 8 anos e da dose única nos maiores de 8 anos. A vacinação será nas escolas no horário normal de aula.

**3º. Etapa:** segunda dose da vacina para as crianças entre 6 e 8 anos completos.

O Sr.(a). deverá preencher novamente a folha para relatar qualquer alteração que ocorrer no local da injeção e qualquer problema de saúde que acontecer no período de 30 dias após a vacinação.

## **Acompanhamento dos estudantes e seus contatos domiciliares**

Após a vacinação, os estudantes e todos que moram na mesma casa que eles serão acompanhados pela equipe do estudo a fim de identificarmos casos de gripe nos estudantes que receberam as vacinas e na família.

Por isso, os pais ou responsáveis pelas crianças deverão informar na escola da criança ou ligar para equipe de coordenação do estudo todas as vezes que o seu filho(a) ou alguém que mora na mesma casa apresentar **dois ou mais** dos seguintes sinais e sintomas, **com ou sem febre**:

<b>Tosse</b>	<b>Faringite</b>
<b>Coriza</b>	<b>Chiado no peito</b>
<b>Amidalite</b>	<b>Dificuldade para respirar</b>

Cada pessoa identificada como um possível caso de gripe será acompanhado pela equipe do estudo, e um profissional da equipe fará uma visita à sua casa para uma entrevista, mesmo que o Sr.(a) procure ou não um serviço médico de sua confiança.

### **Benefícios para o Participante, Danos e Despesas com o Estudo:**

- × O seu filho ou filha será beneficiado diretamente por receber gratuitamente uma vacina que não se encontra disponível na rede de serviços Públicos de Saúde do Estado de São Paulo.
- × As crianças que receberem a vacina contra “gripe” estarão protegidas contra as formas mais comuns do vírus que provocarão casos de gripe em 2009. As crianças que receberem as vacinas contra meningite e varicela estarão protegidas para o resto da vida contra estas graves doenças.
- × Nenhuma indenização financeira será dada a você caso seu filho tenha algum problema de saúde resultante da participação neste estudo. No entanto, você terá acompanhamento médico gratuito para toda e qualquer alteração de saúde resultante de sua participação no estudo. Você terá acesso a um(a) médico(a) 24hs. por dia durante a participação no estudo e/ou na ocorrência de algum problema de saúde.
- × **O Sr.(a) não terá qualquer custo financeiro com exames e consultas desde que sejam realizadas somente no Hospital Universitário (HU-USP) e no Centro de Saúde-Escola Samuel B. Pessoa. (C.S. Escola)**

- \* O Sr.(a) será informado com antecedência ao surgirem novas informações que possam ser relevantes e interfiram na sua decisão quanto à continuidade da sua participação neste estudo.

### **Liberdade, Confidencialidade e Resultados**

A participação de seu filho(a) é voluntária e o Sr.(a) pode retirar seu Consentimento a qualquer momento do estudo. Todas as informações obtidas serão confidenciais, a identificação do escolar será através de um número e sem a menção do nome do voluntariado ou qualquer membro da família. As informações serão utilizadas para fins de análise científica e guardadas com segurança. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informação individualizada a qualquer pessoa. Os resultados do estudo estarão à sua disposição ao término do mesmo.

Ao assinar este documento, o Sr.(a) está autorizando que os dados sobre o seu filho (sem identificação) possam ser consultados pelo pesquisador e sua equipe, além das organizações envolvidas.

### **Contato com a equipe do estudo:**

Em qualquer etapa do estudo, o Sr.(a). poderá esclarecer dúvidas com a coordenação:

**Instituto Butantan**

**Tel.: 3726-3816 /ramal 236 (Segunda a sexta das 8h às 17h)**

**Email: [xogripe@butantan.gov.br](mailto:xogripe@butantan.gov.br)**

**Coordenadores:**

**Prof. Dr. Expedito J. A. Luna**

**Enf<sup>a</sup>. Vera Lúcia Gattás**

**Enf<sup>a</sup>. Gabriella Mondini**

Nº. de IDENTIFICAÇÃO: \_\_\_\_\_

**Nome do Escolar:** \_\_\_\_\_

Documento de Identidade Nº.: \_\_\_\_\_ Sexo : 1. Masculino ( ) 2. Feminino ( )

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Nº. \_\_\_\_\_ Apto. \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Telefone: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**Nome do Responsável Legal:** \_\_\_\_\_

Documento de Identidade Nº.: \_\_\_\_\_ Sexo : 1. Masculino ( ) 2. Feminino ( )

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço: ( ) 1. O mesmo do escolar ( ) 2. Outro endereço, especificar:

Rua/AV.: \_\_\_\_\_ Nº. \_\_\_\_\_ APTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**Grau de Parentesco com o escolar:**

1. mãe ( ) 2. pai ( ) 3. avó ( ) 4. avô ( ) 5. irmão/a ( ) 6. tio/a ( ) 7. madrasta ( ) 8. padrasto ( )  
9. outros ( ), especificar: \_\_\_\_\_

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE**  
**Avaliação da efetividade da vacina contra influenza em escolares do**  
**Município de São Paulo, 2009.**

**CONSENTIMENTO**

Li as informações neste termo de consentimento livre e esclarecido e todas as minhas dúvidas sobre a minha participação no estudo foram esclarecidas. Assim sendo eu aceito livremente participar deste estudo.

Eu autorizo a utilização e divulgação de informações sobre a situação vacinal de meu filho(a) e sobre o seu estado de saúde para as partes enumeradas na secção autorização deste consentimento para os fins descritos acima.

**ASSINATURA DO CONSENTIMENTO:**

_____	_____	____/____/____
Ass. do Pai ou Responsável pela criança	RG	Data
_____	_____	____/____/____
Assinatura do Técnico que realizou a discussão do Consentimento Livre e Esclarecido	RG	Data

## **ANEXO F – INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS**



## PLANILHA I: IDENTIFICAÇÃO DO ESCOLAR

<b>Nº. de Identificação:</b> _____ - _____ - _____ <b>Nº. Família:</b> _____ - _____ (Este item será preenchido pela Coordenação do Projeto)
--

### I. Identificação:

**Escola:** \_\_\_\_\_

**CICLO (I ou II):** \_\_\_\_\_ Turno: 1. Manhã ( ) 2. Tarde ( )

Série: \_\_\_\_\_ Classe: \_\_\_\_\_

Nome completo do aluno: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: 1. Masculino ( ) 2. Feminino ( ) Raça/Cor/Etnia  
(assinale com um X sobre a resposta correta):

1. Branco 2. Preta 3. Amarelo 4. Pardo 5. Indígena

Nome da mãe ou responsável: \_\_\_\_\_

Escolaridade do responsável: (assinale com um X sobre a resposta correta)

0.	0. Analfabeto		
1.	1. 1ª a 4ª Série incompleta do EF (antigo primário ou 1º G)	5.	5. EM incompleto (antigo colegial ou 2º G)
2.	2. 4ª Série completa do EF (antigo primário ou 1º G)	6.	6. EM completo (antigo colegial ou 2º G)
3.	3. 5ª-8ª Série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º G)	7.	7. Educação superior incompleta
4.	4. EF completo (antigo ginásio ou 1º G)	8.	8. Educação superior completa

<b>Legenda:</b>	<b>EF</b> = Ensino Fundamental	<b>EM</b> = Ensino Médio	<b>G</b> = Grau
-----------------	--------------------------------	--------------------------	-----------------

### II. Endereço Residencial:

Rua: \_\_\_\_\_ Nº. \_\_\_\_\_

Complemento: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Pontos de referência: \_\_\_\_\_

Telefones para contato: Casa: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_ Outro telefone: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

Assinale com um X sobre o número que corresponde ao **bairro** onde você mora:

<b>1</b>	<b>Butantã</b>
<b>2</b>	<b>Conj. Promorar – Raposo Tavares</b>
<b>3</b>	<b>Ferreira</b>
<b>4</b>	<b>Inst. Previdência</b>
<b>5</b>	<b>Jardim Jussara</b>
<b>6</b>	<b>Jd João XXIII</b>
<b>7</b>	<b>Jd. Boa Vista</b>
<b>8</b>	<b>Jd. Cambara</b>

<b>9</b>	<b>Jd. Colombo</b>
<b>10</b>	<b>Jd. Esmeralda</b>
<b>11</b>	<b>Jd. Ester</b>
<b>12</b>	<b>Jd. Guarau</b>
<b>13</b>	<b>Jd. Ivana</b>
<b>14</b>	<b>Jd. Monte Kemel</b>
<b>15</b>	<b>Jd. Peri Peri</b>
<b>16</b>	<b>Jd. Rosa Maria</b>
<b>17</b>	<b>Rio Pequeno</b>

<b>18</b>	<b>Vila Butantã</b>
<b>19</b>	<b>Vila Dalva</b>
<b>20</b>	<b>Vila Inah</b>
<b>21</b>	<b>Vila Lageado</b>
<b>22</b>	<b>Vila Morse</b>
<b>23</b>	<b>Vila Nova Alba</b>
<b>24</b>	<b>Vila Progredior</b>

Outro bairro: \_\_\_\_\_

**PLANILHA II: INFORMAÇÕES RELACIONADAS AO DOMICÍLIO DA CRIANÇA VACINADA NA ESCOLA**

Nº. de Identificação: _____ - ____ - ____
Nº. Família: _____ - ____
(Este item será preenchido pela Coordenação do Projeto)

<b>Marque com um X sobre a resposta correta, <u>não deixe nenhuma pergunta sem resposta</u></b>	<b>EXEMPLOS:</b>	0. Não	1. Sim <input checked="" type="checkbox"/>	9. Ign.
		0. Não <input checked="" type="checkbox"/>	1. Sim	9. Ign.

Nº. de cômodos no domicílio: \_\_\_\_\_ (sem contar a cozinha e banheiro)

1.	Nome completo de todos os moradores do domicílio <sup>9</sup>	Idade	Grau de parentesco ou relação	Dorme no mesmo cômodo que o escolar vacinado?			Já tomou vacina contra gripe			Nº. de vezes	Data da última vacinação
				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		
2.				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		___/___/___
3.				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		___/___/___
4.				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		___/___/___
5.				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		___/___/___
6.				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		___/___/___
7.				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		___/___/___
8.				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		___/___/___
9.				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		___/___/___
10.				0. Não	1. Sim	9. Ign.	0. Não	1. Sim	9. Ign.		___/___/___

<sup>9</sup> Incluir os Empregados Domésticos quando os mesmos convivem com os moradores da casa, principalmente, as crianças.

<sup>9</sup> Responsável pelo escolar: será o indivíduo que cuida da criança e que estiver presente na reunião e assinar o TCLE.

**PLANILHA III: QUESTIONÁRIO PARA DEFINIR CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

Nº. de Identificação: _____ - _____ - _____
Nº. Família: _____ - _____
(Este item será preenchido pela Coordenação do Projeto)

**Informações relacionadas à saúde da criança:**

1. Peso : \_\_\_\_\_ Kg

2. Altura: \_\_\_\_\_ m

<b>Marque com um X sobre a resposta correta, não deixe nenhuma pergunta sem resposta</b>	<b>EXEMPLOS:</b>	0. Não	<del>1. Sim</del>	9. Ign.
		<del>0. Não</del>	1. Sim	9. Ign.

3. O seu filho/filha já teve uma das doenças abaixo diagnosticadas por um médico?	0. Não	1. Sim	9. Ign.	Se <b>SIM</b> , especificar:
3.1 Alergia a ovo	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
3.2 Alergia a outra substância	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
3.3 Alergia ao receber outra vacina	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
3.4 Asma	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
3.5 Bronquite	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
3.6 HIV/Aids	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
3.7. Catapora/Varicela	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
3.8. Outro problema de saúde/ doença?	0. Não	1. Sim	9. Ign.	

**O seu filho/filha:**

4. Está tomando algum corticóide?	0. Não	1. Sim	9. Ign.	Se <b>SIM</b> , especificar:
5. Já foi vacinado <b>contra gripe</b> em outra oportunidade?	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
6. Recebeu alguma vacina <b>nos últimos 3 meses?</b>	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
7. Participou de alguma pesquisa <b>nos últimos 6 meses?</b>	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
8. É atendido por algum médico particular?	0. Não	1. Sim	9. Ign.	
8.1. Nome do médico: _____				
8.2 Telefone do médico: _____				

<b>ELEGÍVEL: 0.Não 1.Sim ( )</b>
----------------------------------

**FORMULARIO IV – CONTROLE DE VACINAÇÃO**

Nº. de Identificação: _____ - _____ - _____ Nº. Família: _____ - _____ (Este item será preenchido pela Coordenação do Projeto)
--

**CAMPANHA DE VACINAÇÃO - 1º DOSE**

1. A criança foi excluída no 1º dia da vacinação?

0. Não	1. Sim
--------	--------

 Se **SIM**, qual motivo?

1. Febre	0. Não	1. Sim	9. Ign.
2. IRA	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3 Asma	0. Não	1. Sim	9. Ign.
4. Bronquite	0. Não	1. Sim	9. Ign.
5. Outros problemas respiratórios	0. Não	1. Sim	9. Ign.
6. Outros problemas	0. Não	1. Sim	9. Ign.
7. Não compareceu	0. Não	1. Sim	9. Ign.

 Se **NÃO**, qual esquema vacinal receberá?

1. Esquema A	2. Esquema B
--------------	--------------

**CAMPANHA DE VACINAÇÃO - 2º DOSE**

1. A criança foi excluída no 1º dia da vacinação?

0. Não	1. Sim
--------	--------

 Se **SIM**, qual motivo?

1. Febre	0. Não	1. Sim	9. Ign.
2. IRA	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3 Asma	0. Não	1. Sim	9. Ign.
4. Bronquite	0. Não	1. Sim	9. Ign.
5. Outros problemas respiratórios	0. Não	1. Sim	9. Ign.
6. Outros problemas	0. Não	1. Sim	9. Ign.
7. Não compareceu	0. Não	1. Sim	9. Ign.

 Se **NÃO**, qual esquema vacinal receberá?

1. Esquema A	2. Esquema B
--------------	--------------

**FORMULARIO V - QUESTIONÁRIO DOMICILIAR** (para casos suspeitos de gripe - IRA ou Influenza)

<b>Nº. de Identificação:</b> _____ - _____ - _____
<b>Nº. Família:</b> _____ - _____
<b>(Este item será preenchido pela Coordenação do Projeto)</b>

**NOME DO INDIVÍDUO:** \_\_\_\_\_

 1. O **caso suspeito** de gripe (IRA ou influenza) é:

1. Escolar                      2. Contato domiciliar                      (   )

<b>Marque com um X sobre a resposta correta, não deixe nenhuma pergunta sem resposta</b>	<b>EXEMPLOS:</b>	0. Não	1. <del>Sim</del>	9. Ign.
		0. <del>Não</del>	1. Sim	9. Ign.

 2. Se **contato domiciliar**: recebeu vacina contra **gripe** em 2009?

0. Não	1. Sim	9. Ign.
--------	--------	---------

 3. Situação atual do **caso suspeito de gripe**:

3.1. Data do início dos sintomas: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

 Quais dos sintomas abaixo o **caso suspeito de gripe** apresentou:

 (assinale com **SIM, Não ou IGNORADO** categoria correspondente de acordo com o exemplo acima):


3.2. Febre Se sim, \_\_\_\_\_ °C

3.2.1. Data em que o indivíduo apresentou a maior temperatura: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

3.3. Tosse	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3.4. Coriza/ congestão nasal	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3.5. Amidalite/ dor de garganta e/ou faringite	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3.6. Taquipnéia/ "batedeira"	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3.7. Dores musculares	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3.8. Dor de cabeça	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3.9. Perda do apetite	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3.10. Fadiga/ cansaço/ Prostração	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3.11. Dor de ouvido	0. Não	1. Sim	9. Ign.
3.12. Outros	0. Não	1. Sim	9. Ign.
Qual: _____			

**Para uso da Coordenação do Projeto:**

0. Não	1. Sim	9. Ign.
--------	--------	---------

 A criança se inclui na definição de caso de gripe (IRA ou influenza)?

**4. Assistência:**

4.1. O **caso suspeito de gripe** foi levado ao médico ou serviço de saúde para tratar da doença?

0. Não	1. Sim	9. Ign.
--------	--------	---------

**Se SIM**

4.1.1. Onde?

\_\_\_\_\_

4.1.2. Qual foi o diagnóstico?

\_\_\_\_\_

**5. Terapêutica:** 5.1. O **caso suspeito de gripe** tomou algum medicamento por causa da gripe?

0. Não	1. Sim	9. Ign.
--------	--------	---------

**Se SIM**

5.1.1. Foi receitado por médico?

0. Não	1. Sim	9. Ign.
--------	--------	---------

5.1.2. Quais medicamentos: (anotar o que está na Receita Médica e caso não possua a receita, verificar com o(a) entrevistado que medicamento está sendo administrado):

\_\_\_\_\_ ; \_\_\_\_\_ ;  
\_\_\_\_\_ ; \_\_\_\_\_ ;

**6. Absenteísmo**

6.1. O(a) _____ estuda?	0. Não	1. Sim	9. Ign.
6.2. O(a) _____ trabalha?	0. Não	1. Sim	9. Ign.

**Se SIM**, ele (ou ela) faltou à escola ou trabalho por causa da doença?

		Em nº. de dias	
6.1.1. Escola	0. Não	_____ dias	9. Ign.
6.1.2. Trabalho	0. Não	_____ dias	9. Ign.

7. **Após o dia da campanha** este foi o primeiro caso de **gripe** na família?

0. Não	1. Sim	9. Ign.
--------	--------	---------

Caso **NÃO** seja o primeiro caso, perguntar sobre outros indivíduos que tiveram sintomas semelhantes:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_



Caso os indivíduos citados não tenham sido **NOTIFICADOS à escola**, preencher **FORMULÁRIO V** para cada caso suspeito do mesmo domicílio.

Nome do entrevistador: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1ª visita: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 2ª visita: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 3ª visita \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## **ANEXO G - FOLHETO DE DIVULGAÇÃO**





# XÔ GRIPE

PROJETO INFLUENZA

## VACINA CONTRA A GRIPE

Em caso de dúvida:

acesse o site: [www.butantan.gov.br](http://www.butantan.gov.br)

E-mail: [xogripe@butantan.gov.br](mailto:xogripe@butantan.gov.br)

ou pelo telefone: 11 3726-3816

A gripe é uma doença contagiosa com capacidade de se espalhar facilmente para a comunidade em poucos dias. Existe uma vacina contra gripe que já está sendo utilizada no Brasil em pessoas maiores de 60 anos de idade, mas estudos internacionais têm mostrado que a vacinação de crianças em idade escolar pode resultar na diminuição da doença tanto nas crianças quanto em seus familiares. Por isso, o Instituto Butantan em conjunto com o IMT/USP está realizando o primeiro estudo brasileiro que avaliará os resultados da vacinação de escolares em nove escolas da região do Butantã, São Paulo.



## A Gripe ou Influenza é uma doença contagiosa.

Causada pelo vírus da Influenza, que pode se espalhar através da tosse, dos espirros ou do contato com as secreções nasais. Qualquer pessoa pode pegar gripe, mas as taxas de infecção são mais altas em crianças. Para a maioria das pessoas, a infecção dura poucos dias. A gripe pode levar à pneumonia e pode ser perigosa para pessoas com problemas cardíacos ou pulmonares. Ela pode causar febre alta, diarreia e convulsões.

## A gripe pode causar:

- febre
- dor de garganta
- chiados
- cansaço
- tosse
- dor de cabeça
- dores musculares

## Que vacina será usada?

Será usada a vacina contra Influenza Inativada, ou seja, o vírus está morto. O vírus da gripe se modifica muito, por isso, as vacinas contra a gripe têm que ser atualizadas todos os anos e as pessoas devem ser vacinadas a cada temporada anual de gripe. A vacina contra gripe não previne doenças semelhantes a ela, causadas por outros vírus. Depois de ser vacinado, demora duas semanas para o indivíduo desenvolver a proteção necessária. No estudo serão selecionados dois grupos e um dos grupos receberá vacinas contra meningite C e varicela enquanto o outro a influenza. Ao final do estudo, será verificado qual dos grupos apresentou maior número de casos de gripe.

## Quem pode receber a vacina contra gripe?

Qualquer pessoa com mais de seis meses pode ser vacinada desde que não tenha alergia a ovo. Pessoas consideradas com maior risco já vêm recebendo a vacina como os idosos, diabéticos, cardíacos, pessoas com câncer, profissionais da saúde entre outros. Essas pessoas são consideradas grupos de maior risco por apresentar complicações da gripe, como a pneumonia, e podem precisar de atenção hospitalar quando adoecem.

## Quem não pode tomar a vacina?

Não devem receber a vacina pessoas que têm alergia grave relacionada ao ovo e seus derivados, assim como pessoas que estão com febre no momento da vacinação. Pessoas que tenham conhecimento de ter tido reação alérgica a algum componente de vacina anteriormente devem pedir orientação médica antes de receber a vacina.

## Quais são os riscos da vacina?

O vírus na vacina contra gripe está inativado, ou seja, morto, por isso, não é possível o indivíduo pegar a doença através da vacina. Às vezes a vacina, como qualquer outro medicamento, pode causar sintomas leves, moderados ou graves.

## Sintomas leves:

- Dor local, vermelhidão ou inchaço no local onde foi aplicada a vacina.
- Febre
- Dores

Geralmente, estes problemas desaparecem em um ou dois dias, no máximo.

## O que se deve fazer caso ocorra uma reação grave?

### O que é uma reação grave?

É muito raro ocorrer um problema sério devido à vacina contra a gripe. Sinais de reação alérgica grave podem incluir: dificuldade de respirar, rouquidão ou chiado, urticária, palidez, fraqueza, batimento cardíaco rápido ou desmaios ou vertigem.

### O que se deve fazer?

- 1º Informar a coordenação do projeto do estudo para o atendimento hospitalar
- 2º Procurar, preferencialmente, o serviço médico do Hospital Universitário HU-USP\*\* ou o Centro Saúde-Escola Samuel Pessoa - CSEscola\*\*\*, o mais rápido possível. Lá os médicos estarão preparados para atender esses eventos relacionados à aplicação de vacinas.

\*\*Av. Prof. Lineu Prestes, 2.565 . Cid. Universitária

\*\*\*Av. Vital Brasil, 1490

## Quando se deve tomar a vacina?

A vacina deve ser recebida no período anterior à temporada de inverno (maio a outubro) quando as taxas de gripe na população são mais elevadas.

## Como saber mais?

Para saber mais, compareça na reunião na escola do seu filho(a) que será agendada no mês de abril, a data e o horário serão divulgados através de comunicado.

## ANEXO H – BULAS

PRODUÇÃO: .....	BULA: <b>VACINA CONTRA INFLUENZA (CEPAS 2009)</b>
CO: .....	PHARMA CODE: <b>LAETUS 50</b>
FARM. RESP.: .....	CORES: <b>3 CORES FRENTE: PANTONE PROCESS BLACK U, 116 U, 185 U</b>
REGISTRO / PRODUTOS: .....	PROVA: <b>5</b>
	DATA: <b>22.12.2008</b>
	FINALIZAÇÃO: <b>-</b>
	AST <b>GRAPHIC DESIGN</b>

**ATENÇÃO:** As cores desta prova são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação ou cartela de cores.

ALTERAÇÃO NA ARTE FINAL

**PANTONE**  
**PROCESS BLACK U**

**PANTONE**  
**116 U**

**PANTONE**  
**185 U**



**SECRETARIA  
DE ESTADO  
DA SAÚDE**

## VACINA CONTRA INFLUENZA (VÍRUS FRAGMENTADO E INATIVADO) CEPAS 2009



GOVERNO DO ESTADO  
DE SÃO PAULO

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável.  
- Cartucho com 20 frascos-ampola contendo 10 doses de 0,5 mL.

A VACINA CONTRA INFLUENZA deve ser administrada por via subcutânea ou intramuscular. Não utilize a vacina por via intravenosa.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Esta vacina é composta por diferentes cepas de *Myxovirus influenzae* inativados, fragmentados e purificados, cuja composição e concentração de antígenos hemaglutinina (HA) são atualizadas a cada ano, em função de dados epidemiológicos, segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (O.M.S.).

Segundo recomendação da O.M.S. para a temporada de 2009 do hemisfério sul, cada dose de 0,5 mL da vacina contém:

- cepas de *Myxovirus influenzae*, propagados em ovos embrionados de galinha, equivalentes a:
  - A/Brisbane/59/2007 (H1N1)\* ..... 15 microgramas de hemaglutinina
  - A/Brisbane/10/2007 (H3N2)\*\* ..... 15 microgramas de hemaglutinina
  - B/Florida/4/2006\*\*\* ..... 15 microgramas de hemaglutinina
  - Timersal (conservante) ..... 2 microgramas
  - Formaldeído ..... ≤ 30 microgramas
  - Solução tampão q.s.p. .... 0,5 mL

As cepas análogas utilizadas na produção desta vacina foram:

- \*A/Brisbane/59/2007 - IVR-148;
- \*\*A/Uruguay/716/2007 - NYMC X-175C;
- \*\*\*B/Florida/4/2006.

A cepa vacinal A/Uruguay/716/2007 - NYMC X-175C utilizada nesta vacina é imunogenicamente similar à cepa A/Brisbane/10/2007.

Composição da solução tampão PBS a pH = 7,2:

- Cloreto de sódio ..... 0,800 g
  - Cloreto de potássio ..... 0,020 g
  - Fosfato de sódio dibásico ..... 0,115 g
  - Fosfato de potássio monobásico ..... 0,020 g
  - Água para injetáveis q.s.p. .... 100 mL
- A vacina contém traços de neomicina, no limite máximo de 20 picogramas por dose de 0,5 mL e traços de Triton-X-100 (octoxinol 9), num valor estimado ≤ 100 microgramas por dose de 0,5 mL.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### 1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A VACINA CONTRA INFLUENZA é uma vacina utilizada para prevenir a gripe, isto é, para evitar as infecções causadas pelo *Myxovirus influenzae* (vírus influenza), responsável por doenças do trato respiratório. O quadro gripal causado pelo vírus influenza provoca febre, mal estar intenso, dores musculares de início súbito e pode também provocar: tosse, dor de garganta, coriza e dor de cabeça entre outros sintomas. Além disso, em algumas situações, a gripe pode levar a complicações como pneumonias virais e bacterianas. A vacina age estimulando o organismo a produzir sua própria proteção contra a gripe. O efeito da vacina aparece 2 a 3 semanas após a sua aplicação e persiste por um ano.

#### 2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

A VACINA CONTRA INFLUENZA é indicada para a prevenção da gripe, a partir dos 6 meses de idade.

A vacinação é recomendada principalmente para:

- pessoas com idade igual ou superior a 50 anos;
- moradores de casas de repouso e outras instituições que abriguem pessoas de qualquer idade portadoras de patologias crônicas;
- adultos e crianças com alterações crônicas dos sistemas cardiovascular e pulmonar, incluindo asma;
- adultos e crianças que tenham necessitado de seguimento médico regular ou hospitalização durante o ano precedente devido a doenças metabólicas crônicas (incluindo diabetes), disfunção renal, hemoglobinopatias ou imunossupressão (incluindo aquelas causadas por medicação);
- crianças e adolescentes dos 6 meses aos 18 anos que estejam recebendo terapia prolongada com aspirina e, portanto, estejam sob risco de desenvolver Síndrome de Reye após um quadro gripal;
- gestantes a partir do segundo trimestre de gestação (ver seção "Uso na gravidez e lactação").

#### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

##### Contra indicações:

Algumas doenças podem afetar a resposta à VACINA CONTRA INFLUENZA. Avise ao seu médico se você estiver com alguma doença grave ou com febre, pois os sintomas da doença podem ser confundidos com possíveis eventos adversos da vacina.

##### Advertências

**Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.**

Não se recomenda a administração da VACINA CONTRA INFLUENZA em indivíduos que em um período de seis semanas após uma prévia vacinação apresentaram Síndrome de Guillain-Barré. Entretanto, uma vez que a maioria das pessoas com história de Síndrome de Guillain-Barré pertence aos grupos de alto risco de complicações graves da gripe, muitos especialistas acreditam que os benefícios da imunização justificam a vacinação destes pacientes. Deve ser avaliada a vacinação com atenção em portadores de distúrbios neurológicos em atividade.

Se a vacina for utilizada em pessoas com deficiência na produção de anticorpos, seja por problemas genéticos, imunodeficiência ou terapia imunossupressora, a resposta imunológica pode não ser alcançada.

##### Precauções

###### Alérgicas:

Informe ao seu médico se você já teve alguma reação alérgica a vacinas contra o vírus influenza, a qualquer componente da vacina, ao timersal, a neomicina, ao formaldeído, ao Triton-X-100 (octoxinol 9), ou a qualquer outro medicamento ou substância. Avise também se você tem alergia a ovo ou a proteína de galinha, pois os vírus da vacina são propagados em ovos embrionados de galinha.

###### Uso na gravidez e lactação:

A vacinação de gestantes pode ser considerada após o primeiro trimestre de gestação ou durante a amamentação. Durante os três primeiros meses de gestação, a indicação do uso da vacina deve ser avaliada por seu médico levando-se em consideração os riscos associados a uma eventual infecção pelo vírus influenza. Informe ao seu médico se você está grávida ou planejando engravidar.

**Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.**

A amamentação não é uma contra-indicação para a vacinação, não afetando negativamente a resposta induzida pela vacina. Informe ao seu médico se você estiver amamentando.

#### Uso pediátrico:

Não se recomenda o uso da VACINA CONTRA INFLUENZA em crianças abaixo de 6 meses de idade. Alguns eventos adversos da vacina, como febre, cansaço, fraqueza e dores musculares são mais comuns nas crianças, por serem mais sensíveis que os adultos a qualquer vacinação.

#### Uso em adultos e idosos:

Não é provável que a VACINA CONTRA INFLUENZA cause problemas ou eventos adversos, em idosos, diferentes dos que ocorrem em adultos jovens. Embora a eficácia da vacina possa ser menor neste grupo do que para os adultos jovens saudáveis, os idosos são altamente beneficiados pela vacinação, uma vez que a vacina fornece elevada proteção contra as complicações associadas à gripe, freqüentes nesta faixa etária e que são responsáveis por internações e mesmo óbito.

#### Interações medicamentosas:

Embora certos medicamentos não devam ser usados concomitantemente com vacinas, há casos onde os mesmos podem ser administrados simultaneamente, sem problemas. É importante que você informe ao seu médico se está usando outros medicamentos, pois talvez ele tenha que alterar a prescrição ou orientá-lo sobre outras precauções.

### ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO PARA CRIANÇAS ABAIXO DE 6 MESES DE IDADE.

### INFORME SEU MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

### INFORME AO SEU MÉDICO SE ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

### NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

### 4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

#### Aspecto físico

Esta vacina é uma suspensão injetável.

#### Características organolépticas

A suspensão injetável apresenta-se como um líquido levemente esbranquiçado e opalescente.

#### Dosagem

A vacinação deve ser realizada anualmente, de preferência no período que antecede a maior circulação do vírus influenza, devendo-se utilizar a vacina preconizada pela Organização Mundial da Saúde para o período.

Esquema vacinal de acordo com a faixa etária:

- Crianças de 6 a 35 meses de idade (inclusive): 2 doses de 0,25 mL, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,25 mL.
- Crianças de 3 a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5 mL, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,5 mL.
- Adultos e crianças a partir de 9 anos de idade: 1 dose de 0,5 mL.

#### Como usar

A administração da vacina deve ser feita por via subcutânea ou intramuscular. Não utilizar a via intravenosa. Esta vacina deve ser mantida entre + 2°C e + 8°C e administrada em temperatura ambiente. Agite bem antes da administração.

#### Caso haja esquecimento de administração (dose omitida):

Por favor, informe seu médico. No caso específico da VACINA CONTRA INFLUENZA em crianças de 6 a 35 meses de idade e de 3 a 8 anos de idade que não tenham sido vacinadas anteriormente recomenda-se, respectivamente, a administração de duas doses de 0,25 mL ou duas doses de 0,5 mL com um mês de intervalo, dependendo da idade. Caso a segunda dose não seja aplicada, a indução de uma resposta ótima pode não ser alcançada.

### SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

### NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

### NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

### 5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

#### Reações

Como todo medicamento, a VACINA CONTRA INFLUENZA pode provocar eventos adversos, dos quais alguns podem exigir atendimento médico.

Durante os estudos clínicos ocorreram as seguintes reações adversas (relatadas em mais de 1 caso para 100 pessoas e menos de 1 caso para 10 pessoas): dor de cabeça, suor, dor muscular (mialgia), dor nas juntas (artralgia), febre, mal-estar, tremor, fadiga;

Reações locais: vermelhidão (eritema), inchaço (edema), dor, manchas roxas (equimoses), endurecimento ao redor da área de injeção;

Estas reações tendem a desaparecer em aproximadamente um ou dois dias sem a necessidade de tratamento.

Os seguintes eventos adversos também foram relatados por farmacovigilância durante a comercialização:

Reações na pele que podem se espalhar pelo corpo incluindo coceiras (prurido, urticária) e rash;

Dor localizada ao longo do nervo (neuralgia), diferença na percepção do toque, calor e frio (parestesia), convulsões febris e distúrbios neurológicos que podem resultar em pescoço enrijecido, confusão, dormência, dor e fraqueza nos membros, perda de equilíbrio, redução de reflexos, paralisia de parte ou todo o corpo (encefalomielite, neurite e Síndrome de Guillain-Barré);

Diminuição temporária da quantidade de plaquetas, que estão envolvidas no processo de coagulação do sangue (trombocitopenia transitória) e inchaço temporário dos gânglios no pescoço, axilas ou virilha (linfadenopatia transitória).

#### Reações alérgicas:

- levando ao atendimento médico de emergência por dificuldade em manter o fluxo de sangue suficiente nos diferentes órgãos (choque) em casos raros;

- inchaço mais aparente na cabeça e pescoço, incluindo rosto, lábios, língua, garganta ou qualquer outra parte do corpo (angioedema) em casos muito raros.

Inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que podem levar a erupções na pele e a envolvimento renal transitório em casos muito raros.

Procure imediatamente atendimento médico caso ocorra alguma das seguintes manifestações: dificuldade em respirar ou engolir; erupção na pele e coceira; vermelhidão na pele; inchaço nos olhos; na face ou na parte interna do nariz; cansaço ou fraqueza repentinos e muito intensos (hipotensão).

Avise ao seu médico a ocorrência destas reações ou de quaisquer outros sintomas desagradáveis e não deixe de solicitar esclarecimentos caso tenha qualquer dúvida.

Esta vacina contém timersal como conservante e como consequência podem ocorrer, embora raramente, reações alérgicas.

PRODUÇÃO: .....	BULA: <b>VACINA CONTRA INFLUENZA (CEPAS 2009)</b>
CO: .....	PHARMA CODE: <b>LAETUS 50</b>
FARM. RESP.: .....	CORES: <b>1 COR VERSO : PANTONE PROCESS BLACK U</b>
REGISTRO / PRODUTOS: .....	PROVA: <b>5</b>
	DATA: <b>22.12.2008</b>
	FINALIZAÇÃO: <b>-</b>
	<b>AST GRAPHIC DESIGN</b>

**ATENÇÃO:** As cores desta prova são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação ou cartela de cores.

**ALTERAÇÃO NA ARTE FINAL**

**PANTONE**  
**PROCESS BLACK U**

## 6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SO VEZ?

Não documentada.

## 7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

A VACINA CONTRA INFLUENZA deve ser armazenada e transportada entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser colocada no congelador ou "freezer"; o congelamento é estritamente contra-indicado.

Esta vacina não deve ser utilizada caso haja coloração ou na presença de partículas estranhas.

### Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da VACINA CONTRA INFLUENZA é de 1 ano, a partir da data de fabricação. Verifique na embalagem externa a data de validade da vacina. Não utilize a vacina com o prazo de validade vencido, pois ela pode não produzir os efeitos desejados.

Este medicamento, depois de aberto o frasco-ampola de multidose, somente poderá ser utilizado em até 7 dias se mantido em condições assépticas e sob temperatura entre + 2°C e + 8°C.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A VACINA CONTRA INFLUENZA é uma vacina utilizada para a imunização contra a influenza, também denominada gripe. A gripe é uma doença respiratória aguda causada pelo *Myxovirus influenzae*, caracterizando-se por provocar um quadro febril agudo e prostrante, frequentemente associado a sintomas sistêmicos como mialgia e cefaléia. Em algumas situações, apresenta elevado risco de complicações como pneumonias virais e bacterianas.

A VACINA CONTRA INFLUENZA é preparada a partir dos vírus influenza propagados em ovos embrionados de galinha, purificados, fragmentados quimicamente e inativados pelo formaldeído. Sua composição é atualizada anualmente, com base em dados epidemiológicos acerca da circulação de diferentes tipos e subtipos de vírus influenza no mundo, atendendo às recomendações da Organização Mundial da Saúde.

A VACINA CONTRA INFLUENZA é indicada a partir dos 6 meses de idade, sendo recomendada para indivíduos com elevado risco de desenvolver complicações decorrentes da infecção pelo vírus influenza. Para maximizar a proteção dos indivíduos sob risco, as pessoas que possam transmitir-lhes os vírus da gripe também devem ser vacinadas. A ocorrência da infecção gripal nosocomial é bem conhecida. Médicos, enfermeiras ou outros profissionais envolvidos nos cuidados à saúde são potenciais transmissores do vírus influenza em casas de repouso, hospitais e unidades de cuidados aos pacientes ambulatoriais. Dentro deste contexto também devem ser vacinados os responsáveis pelos cuidados domésticos aos indivíduos sob alto risco (por exemplo: enfermeiras domiciliares e trabalhadores voluntários) e todas as pessoas, incluindo crianças, que habitam no domicílio de indivíduos pertencentes aos grupos de alto risco.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A imunidade conferida pela VACINA CONTRA INFLUENZA se estabelece 2 a 3 semanas após a vacinação e apresenta duração de 1 ano. Uma vez que os títulos máximos de anticorpos obtidos 1 a 2 meses após a imunização declinam gradativamente e devido à característica mutante do vírus influenza, é recomendável que a vacinação seja realizada anualmente nos meses de outono objetivando-se, assim, que os níveis máximos de anticorpos sejam coincidentes com os meses de inverno onde a doença é mais incidente em consequência da maior circulação viral.

### 3. INDICAÇÕES

Prevenção da gripe, a partir dos 6 meses de idade.

A vacinação é recomendada principalmente para:

- pessoas com idade igual ou superior a 50 anos;
- moradores de casas de repouso e outras instituições que abriguem pessoas de qualquer idade portadoras de patologias crônicas;
- adultos e crianças com alterações crônicas dos sistemas cardiovascular ou pulmonar, incluindo asma;
- adultos e crianças que tenham necessitado de seguimento médico regular ou hospitalização durante o ano precedente devido a doenças metabólicas crônicas (incluindo diabetes), disfunção renal, hemoglobinopatias ou imunossupressão (incluindo aquelas causadas por medicação);
- crianças e adolescentes dos 6 meses aos 18 anos que estejam recebendo terapia prolongada com aspirina e, portanto, estejam sob risco de desenvolver Síndrome de Reye após um quadro gripal;
- gestantes a partir do segundo trimestre de gestação (ver seção "Uso na gravidez e lactação").

### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade sistêmica conhecida a qualquer medicamento ou substância, inclusive a neomicina, ao formaldeído, ao Trilon-X-100 (octoxinol 9), ao ovo ou a proteína de galinha ou após a administração desta vacina ou uma vacina contendo a mesma composição.

- Pessoas com doenças febris agudas normalmente não devem ser vacinadas até que os sintomas tenham desaparecido. Entretanto, doenças menos graves com ou sem febre não contra-indicam o uso da VACINA CONTRA INFLUENZA, particularmente em crianças com infecções do trato respiratório superior ou rinite alérgica.

### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Esta vacina deve ser mantida entre + 2°C e + 8°C e administrada em temperatura ambiente. A administração da vacina deve ser feita por via subcutânea ou intramuscular. Não utilizar a via intravenosa.

Este medicamento, depois de aberto o frasco-ampola de multidose, somente poderá ser utilizado em até 7 dias se mantido em condições assépticas e sob temperatura entre + 2°C e + 8°C.

### 6. POSOLOGIA

A vacinação deve ser realizada anualmente, de preferência no período que antecede a maior circulação do vírus influenza, devendo-se utilizar a vacina preconizada pela Organização Mundial da Saúde para o período.

Esquema vacinal de acordo com a faixa etária:

- Crianças de 6 a 35 meses de idade (inclusive): 2 doses de 0,25 mL, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,25 mL.
- Crianças de 3 a 8 anos de idade (inclusive): 2 doses de 0,5 mL, com um mês de intervalo. Se estas crianças tiverem sido vacinadas anteriormente, recomenda-se a administração de uma única dose de 0,5 mL.
- Adultos e crianças a partir de 9 anos de idade: 1 dose de 0,5 mL.

### 7. ADVERTÊNCIAS

Diferentemente da vacina de vírus influenza de origem suína utilizada em 1976 e 1977, as vacinas preparadas subsequentemente a partir de outras cepas virais não têm sido claramente associadas com aumento da frequência de Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Mesmo se a SGB fosse um evento adverso que tivesse relação causal com a vacinação, a administração da VACINA CONTRA INFLUENZA ainda se justificaria devido ao extremamente baixo de risco de SGB quando comparado ao elevado número de complicações graves associadas à infecção pelo vírus influenza. Em termos globais, tem sido apontado que a SGB pode ocorrer até seis a doze meses após a imunização contra gripe com uma incidência de um a dois casos para cada milhão de pessoas vacinadas. Por outro lado, as taxas estimadas de hospitalização por complicações associadas à gripe, para cada 1.000.000 de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, varia entre 200 a 1.000 internações por ano. Ao considerarmos a faixa etária entre 45 a 64 anos, a mesma oscila entre 20 a 40 internações por ano e 80 a 400 internações por ano, respectivamente, em pessoas saudáveis e nos indivíduos de risco. Para pessoas com idade inferior a 45 anos, o risco estimado de SGB associado à vacinação é de zero.

Deve ser avaliada a vacinação com atenção em portadores de distúrbios neurológicos em atividade. Embora a VACINA CONTRA INFLUENZA contenha apenas traços de neomicina, a qual é utilizada durante a fabricação da vacina, qualquer reação alérgica prévia deve ser considerada pelo médico responsável.

A proteção conferida pela vacina relaciona-se apenas com as cepas de vírus influenza que compõem a vacina ou que apresentem relação antigênica próxima. O grau de proteção proporcionado pela imunização pode ser parcial ou insuficiente para prevenir as manifestações clínicas da doença, se a exposição ao agente infeccioso for intensa, ou se as cepas responsáveis pela infecção não forem antigenicamente relacionadas com aquelas utilizadas na produção da vacina.

Se a vacina for utilizada em pessoas com deficiência na produção de anticorpos, seja por problemas genéticos, imunodeficiência ou terapia imunossupressora, a resposta imunológica pode não ser alcançada.

### Uso na gravidez e lactação:

Devido ao risco de graves complicações associadas ao aumento de hospitalização e óbito em gestantes expostas ao vírus influenza, a vacinação contra gripe pode ser considerada para mulheres que estarão com mais de 14 semanas de gestação durante a temporada de gripe. A preferência por se realizar a vacinação a partir do segundo trimestre de gestação visa evitar a associação temporal com a ocorrência de abortos espontâneos, comum durante o primeiro trimestre de gestação. Por outro lado, independentemente do estágio de gestação, deve-se considerar a vacinação antes da temporada de gripe das mulheres que apresentam condições de saúde que aumente o risco de complicações pelo vírus influenza. Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.

A lactação não constitui uma contra-indicação para a vacinação.

## 8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

### Uso pediátrico:

A VACINA CONTRA INFLUENZA pode ser utilizada na imunização de crianças a partir de 6 meses. Após a imunização, a ocorrência de eventos adversos como febre, cansaço, fraqueza e dores musculares é mais comum em lactentes e crianças, devido a um menor número de exposições anteriores aos vírus influenza relacionados aos antígenos vacinais.

### Uso em adultos e idosos:

Não é provável que a VACINA CONTRA INFLUENZA cause problemas ou eventos adversos, em idosos, diferentes dos que ocorrem em adultos jovens, nem há situações específicas dos pacientes geriátricos que limitem o emprego da vacina.

Após a imunização, pacientes geriátricos podem apresentar títulos de anticorpos inferiores aos obtidos em adultos jovens e, portanto, podem permanecer suscetíveis a infecções do trato respiratório superior, causadas pelo vírus influenza. Entretanto, embora a eficácia da vacina possa ser menor neste grupo do que para os adultos jovens saudáveis, os idosos são altamente beneficiados pela vacinação, uma vez que a vacina fornece elevada proteção contra as complicações associadas à gripe frequentes nesta faixa etária e que são responsáveis por internações e mesmo óbito.

## 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento com imunossupressores ou radioterapia podem reduzir ou anular a resposta imune à VACINA CONTRA INFLUENZA. Este fenômeno não se aplica a corticosteróides utilizados na terapêutica de reposição, em tratamentos sistêmicos de curto prazo (menos de 2 semanas) ou por outras vias de administração que não causem imunossupressão. O intervalo entre a descontinuação do tratamento imunossupressor e a recuperação da capacidade do paciente responder a um agente imunizante ativo, depende da intensidade e do tipo de terapêutica imunossupressora usada, da doença subjacente e de outros fatores. Estima-se que este intervalo possa variar de 3 meses a 1 ano.

A VACINA CONTRA INFLUENZA pode ser administrada simultaneamente, utilizando-se diferentes sites de aplicação, às vacinas antidiéfrica e antitetânica, ou sob forma de vacinação combinada antitetânica e antigripal. Também pode ser administrada simultaneamente com as vacinas polissacarídicas, como pneumocócica polivalente, meningocócica, vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b, vacinas de vírus atenuados (sarampo, caxumba, rubéola e poliomielite) e vacinas recombinantes contra a hepatite.

A VACINA CONTRA INFLUENZA pode inibir o "clearance" hepático de aminopirina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, teofilina e warfarina. Contudo, os estudos clínicos realizados não demonstraram efeitos adversos da vacinação nos pacientes tratados com estas drogas.

A VACINA CONTRA INFLUENZA pode interferir na interpretação de alguns testes laboratoriais. Após a vacinação, foram observadas reações falso-positivas nos testes sorológicos utilizando o método de ELISA para a detecção de anticorpos contra HIV1, hepatitis C e HTLV1, não confirmadas pela reação de Western Blot. Estas reações falso-positivas foram devidas à resposta IgM induzida pela vacinação. No caso do HTLV1, o risco de reação falso-positiva relaciona-se a menos de 5% dos casos, sendo observada, sobretudo no mês seguinte à vacinação, desaparecendo após 4 meses.

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Durante os estudos clínicos ocorreram as seguintes reações adversas (relatadas em mais de 1 caso para 100 pessoas e menos de 1 caso para 10 pessoas): dor de cabeça, sudorese, mialgia, artralgia, febre, mal-estar, tremor, astenia;

Reações locais: eritema, edema, dor, equimoses, endureção;

Estas reações tendem a desaparecer em aproximadamente um ou dois dias sem a necessidade de tratamento.

Os seguintes eventos adversos também foram relatados por farmacovigilância durante a comercialização:

Reações na pele que podem se espalhar pelo corpo incluindo prurido, urticária e rash; Neuralgia, parestesia, convulsões febris e distúrbios neurológicos que podem resultar em pescoço enrijecido, confusão, dormência, dor e fraqueza nos membros, perda de equilíbrio, redução de reflexos, paralisia de parte ou todo o corpo (encefalomielite, neurite e Síndrome de Guillain-Barré); Trombocitopenia transitória e linfadenopatia.

Reações alérgicas:

- levando a choque em casos raros;
  - angioedema em casos muito raros.
- Vasculite com envolvimento renal transitório em casos muito raros.

A ocorrência de reação anafilática é muito rara.

## 11. SUPERDOSE

Não documentada.

## 12. ARMAZENAGEM

A VACINA CONTRA INFLUENZA deve ser armazenada e transportada entre + 2°C e + 8°C. Não deve ser colocada no congelador ou "freezer"; o congelamento é estritamente contra-indicado.

Esta vacina não deve ser utilizada caso haja coloração ou na presença de partículas estranhas.

### Prazo de validade:

Desde que mantida sob refrigeração, o prazo de validade da VACINA CONTRA INFLUENZA é de 1 ano, a partir da data de fabricação. Verifique na embalagem externa a data de validade da vacina. Não utilize a vacina com o prazo de validade vencido, pois ela pode não produzir os efeitos desejados.

Registro MS nº 1.2234.0020.001-2  
FARMACÊUTICA RESPONSÁVEL:  
Ivone Kazuko Yamaguchi - CRF/SP nº 6057

### Fabricado por:

Sanofi Pasteur SA  
2, Pont Pasteur, F-69007 - Lyon - França

### Elaborado e Controlado por:

Instituto Butantan  
Avenida Vital Brasil, 1500 - Butantã  
CEP 05503-900 - São Paulo - SP - Brasil  
C.N.P.J.: 61.821.344/0001-56  
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

Serviço de atendimento ao consumidor  
Tel. (11) 3728-3816  
e-mail: sac@butantan.gov.br







# Live Attenuated Varicella Virus Vaccine

## Varicella Vaccine-GCC<sup>®</sup> inj.

### Description

The vaccine is a lyophilized preparation of live attenuated Varicella virus and becomes a transparent, colorless or yellowish solution when reconstituted with the diluent supplied.

### Composition

Each 1 vial contains (0.7 mL, when reconstituted)

Live attenuated Varicella virus	NLT 1,400 PFU
Sucrose	25 mg
Aminoacetic acid	2.5 mg
Sodium L- glutamate	0.55 mg
Gelatin	12.5 mg
Cysteine	0.25 mg
Ethylene diaminetetraacetic acid	0.25 mg
Sodium phosphate, dibasic	q.s.
Sodium phosphate, monobasic	q.s.

Annexed vial  
Water for injection(diluent) 0.7ml

### Indication

For prophylaxis against Varicella in individuals aged 12 months or older

The vaccination is recommended in the subject who has not a history of Varicella and meets the below criteria :

1. High risk patients predisposed to varicella infection.
2. In acute lymphatic leukemia patients :
  - 1) Those who have shown complete disappearance of any varicella vaccine components for at least last 3 months.
  - 2) Those who have more than 500/mm<sup>3</sup> lymphocytes.
  - 3) Those who have shown positive result to delayed type hypersensitivity test (e.g. purified protein derivative (PPD), dinitrochlorobenzene(DNCB) and phytohaemagglutinine(PHA, 5 µg/ 0.1mL)
3. In malignant solid tumor patients ; those who have shown suppressed tumor growth due to ectomy or chemotherapy.
4. Alleviated nephrosis or serious bronchial asthma patients treated with ACTH or corticosteroid.
5. Subjects who have closely come in touch with the vaccinated high risk patients (e.g., parents, siblings or medical and paramedical attendants of the high risk patients).
6. Susceptible subjects in closed community (e.g. hospital ward or dormitory)
7. Medical students, Nurses, women who want to be prevented during pregnancy.

### Dosage and Administration

Immediately not longer than 30 minutes after reconstitution with diluent supplied, inject a single dose of 0.5 mL subcutaneously.

### Contraindication

The vaccine is contraindicated to the individuals with :

- Fever or malnutrition.
- Cardiovascular, renal or hepatic disorder.
- History of hypersensitivity to kanamycin and erythromycin.
- History of spasm within 1 year prior to administration.
- Cellular immunodeficiency.
- Pregnancy or willingness to conceive within 2 months.
- Administration of other live vaccines (oral polio, measles, rubella, mumps and BCG vaccines) within 1 month.
- History of hypersensitivity to any component of this vaccine.
- Primary, acquired immunodeficiency including immunosuppression associated with AIDS or clinical manifestation of human immunodeficiency virus infection.
- Children under 12 month of age
- Patients with acute myelocytic leukemia, T-cell leukemia or malignant lymphatic tumor.
- Patients who may be highly immunosuppressed due to radiotherapy

- Patients who may be highly immunosuppressed due to radiotherapy or intensified treatment for leukemia.

### Adverse Reaction

In high-risk patient, papule and vesicular eruptions accompanied by mild fever may occur 14 to 30 days after vaccination. They tend to occur in about 20% of acute lymphatic leukemia patients. Herpes zoster may occur in high risk patients, however, its incidence and severity have not been more serious than observed in naturally infected patients.

Common adverse events are : injection site complaints (pain/soreness, swelling and/or erythema, rash, pruritus, hematoma, induration, stiffness) : fever>102°F(39°C)oral, Varicella like rash (generalized or injection site).

### Drug interaction

Vaccine should not be given for at least 5 months following blood or plasma transfusion and any immunoglobulin or Varicella zoster immunoglobulin (VZIG) administration.

Following vaccination, immunoglobulin including VZIG should not be given for 2 months unless more beneficial than vaccine.

For 6 weeks following vaccination, do not use salicylate as Reye's syndrome has been reported following the use of salicylate during natural Varicella infection.

### Warnings and precaution

Adequate treatment including epinephrine (1:1,000) should be followed immediately when an anaphylactoid reaction occurs.

The duration of protection from varicella infection after vaccination with varicella is unknown. Transmission of vaccine virus from vaccinees without a varicella-like rash has been reported but not confirmed. Therefore, vaccine recipients should avoid close association with susceptible high risk individuals for up to 6 weeks following vaccination, whenever possible. High-risk individuals include immunocompromised individuals and pregnant women without documented history of varicella or laboratory evidence of prior infection.

Nursing mother should be careful of use during lactation since certain viruses are secreted even though it is not known if varicella virus is secreted.

In case of administration of 6-mercaptopurine, other dosages should be discontinued for at least one week before vaccination and resumed at least one week after vaccination.

In case of emergency situations (e.g. passive immunization by varicella-zoster immunoglobulin), the vaccination should be done unless there are immunosuppressed symptoms. In such emergency cases, the vaccine should be administered within 72 hours after exposure to varicella.

### Storage

Store at 2~8°C. Avoid exposure to light.

Maximum validity : 24 months from the date of manufacture.

### How supplied

0.7 mL/vial x 1, 5, 10 (reconstituent vial annexed).

Ins-01-S101-1