Eventos adversos da vacina contra influenza em uma amostra de idosos de Porto Alegre/RS

Adverse effects of the influenza vaccine in elderly patients

LUISE PRASS – Médica pós-graduada em Geriatria. Médica de PSF em Canoas.
CARLOS PINTO MOLINA – Especialista. Médico do Grupo Hospitalar Conceição.
MIRIANA BASSO GOMES – Médica. Clínica Geral.
HONÓRIO SAMPAIO MENEZES – Doutorado. Professor Adjunto na Faculdade de Medicina da ULBRA.
WELLINGTON CÉSAR SOUZA – Estudante. Faculdade de Medicina da ULBRA.
RAFAEL JOSÉ VARGAS ALVES – Estudante. Faculdade de Medicina da ULBRA.

Grupo Hospitalar Conceição e Universidade Luterana do Brasil.

✉ Endereço para correspondência:
Honório Sampaio Menezes
D. Pedro II 1220/316
90550-141 Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3343-0524
hsmenezes@computech.com.br

RESUMO

Introdução: Há poucos dados sistematizados sobre eventos adversos da vacina contra influenza no Brasil. **Objetivos:** Estimar a freqüência de eventos adversos da vacina contra influenza, além de analisar queixas pós-vacinais na população-alvo da campanha. **Materiais e métodos:** Coorte contemporânea montada com 240 pacientes durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso, em Porto Alegre. A coleta dos dados iniciou durante a vacinação e foi concluída depois de decorridos 15 dias da vacinação. As variáveis foram inicialmente analisadas com estatística descritiva. A associação bivariada entre variáveis qualitativas foi analisada pelo teste do qui-quadrado e com variáveis quantitativas, através do teste t de Student. Uma análise multivariada por meio de regressão logística foi realizada para testar a associação de pelo menos um efeito adverso da vacina com sexo, idade e presença de morbidades prévias. Foi adotado intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** De 240 idosos, 22,08% (n=53) referiram pelo menos um sintoma pós-vacinal. Dos 53 idosos que apresentaram eventos adversos, 10,80% relataram apenas um sintoma, seguido de 5,40% com dois ou mais sintomas. A dor no local da injeção foi evento mais freqüente (12,50%), seguido de sintomas respiratórios (6,66%). **Conclusões:** A análise multivariada não encontrou associação de efeitos adversos com as variáveis sexo, idade, trabalho, aposentadoria, morbidades pré-existentes e serviço de saúde. A vacina contra a gripe se mostrou pouco reatogênica quando aplicada em idosos.

UNITERMOS: Evento Adverso, Vacinação, Influenza, Idoso.

ABSTRACT

Background: *Influenza immunization has been recommended for mature individuals over sixty-years old. At this time the unfavorable endorsements of the vaccine and the lack of documentation in the medical field in Brazil is changing.* ***Purpose:*** *The purpose of this survey was to identify and document various complaints by the elder patients after taking the vaccine.* ***Methods:*** *The survey was conducted by the Community Health Center Jardim Leopoldina in Porto Alegre, Brasil where we tested a total of two-hundred and forty (240) elderly patients, age 60 and above. Adverse events and complaints of influenza immunization were assessed. Statistical analyses admitted a confidence level of 95%, p < 0.05.* ***Results:*** *Fifty-three patients (22.08%) reported at least one occurrence after vaccine. Twenty-five patients (10.80%) had one incident; thirteen patients (5.40%) had two or more events. The two most common and frequent complaints were: localized pain (N=30 or 12.5%) & Upper respiratory illness (n=16 or 6.66%).* ***Conclusions:*** *It is our findings that gender, age, performance, type of work the patient does, & health condition were not related to the results. The influenza vaccine was well-tolerated by the patients over sixty with no vaccine associated to severe adverse effects.*

KEYWORDS: *Adverse Effect, Vaccination, Influenza, Aged.*

INTRODUÇÃO

A influenza ou gripe é uma doença infecciosa do sistema respiratório, de natureza viral e altamente contagiosa, podendo apresentar desde uma forma leve e de curta duração, até formas clinicamente graves e complicadas. A influenza rapidamente se dissemina, sendo responsável por elevada morbimortalidade em grupos de maior vulnerabilidade, como os idosos, que podem apresentar uma infecção mais grave, resultando muitas vezes no desenvolvimento de pneumonia e descompensação de agravos de saúde preexistentes, com conseqüente necessidade de hospitalização (1). Muitos estudos têm demonstrado o impacto da vacinação contra a influenza na prevenção de internações e mortes por pneumonia e outras doenças, tanto em idosos saudáveis como em populações de risco, particularmente em períodos de maior circulação do vírus (2, 3).

Nichol *et al*. (4) estudaram epidemias de influenza entre 1998 e 2000, demonstrando uma associação consistente entre a vacinação da população idosa e a redução dos riscos de hospitalização por doenças cardíacas, cerebrovascular e pneumonia, além da queda no número de óbitos por todas as causas durante as temporadas de gripe, na citada faixa etária.

Acresce-se a esses fatos que a influenza se constitui numa das enfermidades infecciosas que mais preocupam as autoridades sanitárias no Brasil e no

Recebido: 4/12/2006 – Aprovado: 27/9/2007

09-59-eventos adversos da vacina.pmd 259 9/1/2008, 10:36

mundo. No último século, foram três pandemias, que causaram mais de 50 milhões de mortes, problemas sociais e grandes perdas econômicas: a Gripe Espanhola (1918), a Gripe Asiática (1957) e a Gripe de Hong Kong (1968). Especialistas em influenza acreditam que uma nova pandemia, semelhante às três anteriores, está por vir, e que provocaria entre 57 e 132 milhões de doentes, entre um e três milhões de hospitalizações e de 280 mil a 650 mil mortos em menos de dois anos (5). A grande instabilidade que caracteriza os vírus da influenza, somados aos recentes episódios da enfermidade em humanos por cepas de origem aviária, reforça essa hipótese.

A proteção conferida pela vacinação corresponde a aproximadamente um ano (6). É importante observar que a vacina não previne a doença em 100% dos indivíduos vacinados, ou seja, alguns vacinados poderão contrair a influenza, mesmo tendo sido vacinados; no entanto, pode reduzir o risco das sérias complicações advindas dessa enfermidade, como as pneumonias e, principalmente, os óbitos (4, 7, 8, 9).

Em função das mutações que ocorrem naturalmente no vírus influenza, recomenda-se que a vacinação seja realizada anualmente. No Brasil, a influenza apresenta pico de atividade entre os meses de maio a setembro. Assim, a época mais indicada para a vacinação corresponde aos meses de março e abril (10).

Com base nos dados coletados no mundo, um comitê de expertos reúne-se na Organização Mundial da Saúde (OMS) duas vezes ao ano para formalizar a recomendação das cepas dos vírus influenza a serem incluídas na composição da vacina, para que se obtenha a formulação adequada para a próxima temporada de gripe (11).

No Brasil, a recomendação oficial para a vacinação contra influenza tem sido direcionada aos idosos e está disponibilizada em âmbito nacional na campanha de vacinação do idoso desde 1999. A faixa etária de corte que era de 65 anos passou para 60 anos de idade, já que os benefícios da vacinação foram evidentes no primeiro ano de sua implantação (12).

O agente etiológico da gripe é o *Myxovirus influenzae,* que apresenta altas taxas de mutação, resultando, freqüentemente, na inserção de novas variantes virais na população, para as quais não apresenta imunidade (13). A vacinação constitui a forma mais eficaz para o controle da doença e de suas complicações. Atualmente, entre 180-200 milhões de doses de vacina contra influenza são distribuídas e utilizadas a cada ano no mundo (6).

Há poucos dados sistematizados sobre eventos adversos da vacina contra influenza no Brasil (14,15). É freqüente a subnotificação e a falta de sistematização desses dados pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica.

Várias cidades brasileiras não atingem a meta mínima de cobertura vacinal de 70%. Isso ocorre até em locais com centro de saúde de fácil acesso à comunidade, sendo vacina disponível gratuitamente e sendo os eventos adversos já notificados, na maioria leves e sem importância clínica ou epidemiológica (14, 15, 16,17).

De acordo com os dados do IBGE, em 2000 (18), a população geral do bairro Jardim Leopoldina, em Porto Alegre, era de aproximadamente 17.000 habitantes, sendo 1.124 os indivíduos com mais de 60 anos (19). A partir do registro do serviço de epidemiologia do Grupo Hospitalar Conceição, que atende o local, no ano de 2005 a vacinação contra influenza no bairro Jardim Leopoldina atingiu 1.036 vacinados, superando, portanto, a meta da Organização Mundial de Saúde na cobertura vacinal, que é de 70% da população com idade mínima de 60 anos.

Uma vez que, em 2005, a população idosa desse bairro seria vacinada durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso, o presente estudo de coortes foi delineado com o objetivo de estimar a freqüência de eventos adversos da vacina contra influenza, além de analisar variáveis possivelmente relacionadas às queixas pós-vacinais na população-alvo da campanha.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Durante o comparecimento à vacinação, de 25 de abril a 6 de maio de 2005, os indivíduos foram informados sobre os objetivos da pesquisa, obtendo-se o seu consentimento para participação na investigação. Uma coorte contemporânea foi montada a partir do sorteio de um entre os três primeiros indivíduos na ordem de comparecimento à vacinação; os demais pacientes foram selecionados por amostragem aleatória sistemática com passo amostral igual a três.

A coleta dos dados iniciou durante a vacinação e foi concluída depois de decorridos 15 dias da vacinação, através de contato telefônico, com perguntas sobre sintomas pós-vacinais. Foram considerados eventos adversos as queixas referidas no período de no máximo dois dias a partir da vacinação e com duração máxima de dois dias.

A vacina utilizada na campanha foi a Vaxigripe®, composta por vírus inativados, purificados, obtidos a partir de células de ovo de galinha, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde para 2005.

Composição

– A/New Caledonia/20/99 (H1N1) – 15 μg;

– A/Wellington/1/2004 (H3N2) – 10 μg;

– B/Shanghai/361/2002 – 15 μg;

– Timerosal, solução salina e traços de neomicina.

A vacina foi aplicada por via intramuscular em região deltóide, com dose correspondente a 0,5 mL, sendo 100% pertencentes ao lote 0504058.

Tamanho da amostra: Estabelecendo-se um erro amostral de 0,05%, um valor z igual a 1,96, relativo a um intervalo de confiança de 0,95 (alfa bilateral de 0,025), e pressupondo-se uma proporção amostral de eventos esperados igual a 20%, dentro de um universo de 1.036 idosos vacinados [20], o tamanho mínimo da amostra foi cal-

09-59-eventos adversos da vacina.pmd 260 9/1/2008, 10:36

culado em n=210 indivíduos. Estimando-se uma proporção de perdas de 10%, o número final ficou estabelecido em 230 indivíduos.

Questionário

Foi composto de perguntas abertas e objetivas aos idosos vacinados. Foram coletadas informações sobre as variáveis sexo, idade, antecedentes mórbidos, ocupação, trabalho atual e serviço de saúde utilizado com mais freqüência (convênio, particular, público). Sintomas como febre, mal-estar, dor muscular, eritema, enduração, edema, dor local e sintomas respiratórios foram investigados. As profissões referidas (atual ou exercida antes da aposentadoria) pelos indivíduos foram classificadas de acordo com a classificação de Rumel (21).

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão adotados foram: ter mais de 60 anos em 25 de abril de 2005; ter recebido somente a vacina antiinfluenza na campanha de 2005; residir no bairro Jardim Leopoldina, em Porto Alegre; aceitar ser entrevistado(a) e possuir telefone para contato.

Análise dos dados

As variáveis foram inicialmente analisadas com estatística descritiva (média, desvio-padrão). Foi adotado alfa de 0,05 e intervalo de confiança de 95%. A associação bivariada entre variáveis qualitativas foi analisada pelo teste do qui-quadrado e com variáveis quantitativas, através do teste t de Student. Uma análise multivariada por meio de regressão logística foi realizada para testar a associação de pelo menos um efeito adverso da vacina com sexo, idade e presença de morbidades prévias. Para as análises, foi utilizado o pacote estatístico SPSS 11.5.

Questões éticas

O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição e da ULBRA.

RESULTADOS

Do total da amostra (240 idosos), 22,08% (n=53) referiram pelo menos um sintoma pós-vacinal. A idade média foi de 70,1 anos, variando entre 60 e 88 anos (DP=6,59), sendo o sexo feminino predominante, totalizando 71,7% dos vacinados. Comparando o serviço de saúde mais utilizado no bairro, verificou-se que a maioria utiliza o sistema público (73,8%), seguido de 21,3% de usuários de convênios e 5% do sistema privado.

A Tabela 1 mostra a distribuição dos eventos adversos entre os vacinados, sendo a dor no local da injeção o evento mais freqüente.

Além desses sintomas, já identificados amplamente na literatura como possíveis eventos adversos pós-vacinais, identificaram-se oito idosos que relataram cefaléia (3,33%) e quatro que referiram náuseas (1,66%).

A Tabela 2 mostra a incidência de eventos adversos (pelo menos um) por faixa etária, não sendo constatada associação estatisticamente significativa.

A associação entre a presença de morbidades prévias (doenças crônicas, hipertensão arterial, diabetes, doença cardiovascular) e a ocorrência de sintomas após a vacinação para a gripe está descrita na Tabela 3. Os sujeitos foram classificados nos grupos "nenhum antecedente mórbido", "um antecedente mórbido" e "2 ou mais antecedentes mórbidos".

Dentre os grupos de profissões identificados, 45,3% dos trabalhadores em serviços apresentaram reação após a vacina, porém essa diferença não foi significativa (Tabela 4). Daqueles que foram identificados como trabalhadores de serviços gerais (n=83), 59 não tiveram reação à vacina (31,6%). Não foi estatisticamente significativa (p=0,46) a associação entre profissões e os eventos adversos.

Quando comparados, em grupos de ocupação atual, 69,8% dos 165 idosos que se declararam aposentados apre-

Tabela 1 – Incidência de eventos adversos referidos pelos idosos vacinados contra a Gripe (n=240)

Sintomas	nº	Incidência (%)(%)
Dor local	30	12,50
Sint. resp.	16	6,66
Mialgia	13	5,42
Mal-estar	13	5,42
Enduração	10	4,16
Febre	5	2,08
Edema	5	2,08
Eritema	3	1,25
Pelo menos um	53	22,08

Tabela 2 – Distribuição da ocorrência de pelo menos um evento adverso nos indivíduos vacinados por faixa etária (n=240)

Faixa etária	nº	Incidência (%)
60-64	51	21,25
65-69	71	29,58
70-74	59	24,58
75-79	31	12,92
80 ou mais	28	11,67

$c^2 = 3,74$ e p = 0,44 IC95= –2,24 – 1,80

09-59-eventos adversos da vacina.pmd 261 9/1/2008, 10:36

Tabela 3 – Incidência de eventos adversos pós-vacinais por número de morbidades preexistentes (n=240)

Morbidades	n	Incidência (%)
Nenhuma	68	28,33
Uma	98	40,83
Duas ou mais	74	30,84

c^2=4,59 e p=0,10 IC95=0,44 – 1,85

Tabela 4 – Grupo de profissões e suas relativas incidências de eventos adversos

Grupo de profissões*	n	Incidência
Do lar	58	24,16
Agricultores	1	0,41
Serviços	83	34,59
Intelectuais	10	4,16
Operários	15	6,25
Autônomos	54	22,51
Sem informação	19	7,92
Total	240	100,00%

c^2=5,70 e p=0,46 IC95=0,32-0,56

sentaram pelo menos um evento adverso, porém sem diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo de não aposentados com sintomas pós-vacinais (qui-quadrado=0,04; p=0,85).

A proporção de idosos do sexo feminino que apresentaram eventos adversos foi na ordem de 75,5% (n=40), comparado com 24,5% do sexo masculino. Não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,49; qui-quadrado=0,48).

A Tabela 5 avalia a associação das variáveis sexo, idade e antecedentes mórbidos com a ocorrência de eventos adversos, através do modelo de regressão logística. Observa-se que nenhuma variável incluída no modelo apresentou associação estatisticamente significativa com o desfecho.

DISCUSSÃO

O Sistema de Vigilância Epidemiológica, no período estudado, não recebeu notificação de reações adversas graves à vacinação contra a influenza, entretanto os resultados do estudo em idosos do Jardim Leopoldina revelaram a incidência de 22,08% de pelo menos um sintoma pós-vacinal, o que é semelhante à incidência de eventos encontrados por Donalisio *et al.* (20,38%) em um distrito de Campinas/SP (22).

Ensaios clínicos duplo-cego mostraram não haver diferença entre os grupos de vacinados e placebo nas taxas de sintomas sistêmicos pós-vacinais (16, 17). Como exemplo, podemos citar Mangolis *et al.,* que identificaram 27,7% de eventos adversos após a vacina da gripe, sem diferença com o grupo que recebeu placebo (17). O presente estudo não teve grupo-placebo (foi observacional), uma vez que este procedimento é considerado eticamente inadequado devido ao atual desenvolvimento da vacina.

A baixa reatogenicidade da vacina antiinfluenza está bem estabelecida em vários estudos (14, 15, 16, 17, 23). Em 1976/1977, a vacina do tipo suína, utilizada numa campanha nos EUA, foi associada à aproximadamente 8,8 casos de síndrome de Guillan-Barré por um milhão de vacinados (5). Estudos subseqüentes contestaram totalmente a possibilidade de associação, e não há, desde então, qualquer literatura que relacione a síndrome com a vacina ou mesmo a infecção natural (24). No Brasil, durante os cinco anos de campanha (mais de 50 milhões de doses aplicadas), quatro casos da síndrome de Guillan-Barré foram considerados apenas temporalmente associados como evento adverso da vacina contra a gripe, sem outra vinculação com a vacina (5).

Os eventos adversos mais freqüentemente associados à vacina são os de efeitos locais (23). No trabalho aqui apresentado foi encontrada incidência de 12,5% de dor no local da vacina, o que está de acordo com as freqüências encontradas por Donalisio *et al.* (12,6%) e Toniolo *et al.* (13,8%) (14, 22).

Reações sistêmicas como febre, dores musculares e mal-estar ocorrem mais freqüentemente em indivíduos sem exposição prévia ao antígeno Influenza (5).

Demicheli *et al.* citam estudos experimentais utilizando placebo onde as taxas de efeitos sistêmicos não foram estatisticamente significantes entre os grupos estudados (taxa média de 8%) (25). O estudo aqui apresentado demonstrou a freqüência de 12,15% de eventos sistêmicos adversos nos idosos vacinados. Os sintomas respiratórios relatados neste estudo tiveram a incidência de 6,66%. Margolis *et al*., num estudo de caso-controle, descrevem como coincidência no período pós-vacinal a ocorrência de sintomas respiratórios (17).

Tabela 5 – Associação entre as variáveis sexo, idade e antecedentes mórbidos com a ocorrência de eventos adversos da vacinação

Variáveis	β	IC 95%	p
Sexo	-0,24	0,38-1,62	0,52
Idade	0,01	0,96-1,05	0,82
Ant. mórbidos	-0,86	0,18-1,00	0,51
		Regressão logística	

09-59-eventos adversos da vacina.pmd 262 9/1/2008, 10:36

Vale lembrar que uma grande variedade de agentes etiológicos pode estar associada aos quadros respiratórios virais, bastante semelhantes ao da influenza. Os principais vírus que promovem sintomas respiratórios são o sincicial respiratório, o parainfluenza, rhinovírus e o adenovírus (26). Caso realmente ocorra episódio de gripe (vírus influenza) pós-vacinal, pode estar havendo uma resposta imunológica à vacina insuficiente ou a uma contaminação com o vírus da gripe anterior ao período de proteção promovido pela vacina.

Foi identificada no Canadá, no ano 2000 a 2003, a síndrome respiratório-ocular, que inclui hiperemia conjuntival, edema facial e/ou sintomas respiratórios que iniciam nas primeiras 24 horas após a imunização antigripe (27). Essa síndrome foi referida como um fator negativo para a revacinação. Faltam estudos no Brasil que correlacionem sintomas respiratórios pós-vacinais à síndrome respiratório-ocular, e a mesma não foi registrada na amostra aqui estudada.

Na análise multivariada, não se observou associação entre as variáveis (antecedentes mórbidos, sexo e idade) e os sintomas após a vacinação, embora vários autores identificassem o sexo feminino como um fator de risco para apresentar eventos adversos (16, 17, 23). Essa ausência de associação contradiz o estudo realizado em Campinas/SP, onde houve associação de dor no local da vacina e sexo feminino (22).

O medo da "injeção" e de "reações" é um dos maiores fatores de resistência à vacinação, conforme resultados de pesquisa de opinião realizada em 2004 (28). O mesmo estudo mostra que aproximadamente 40% dos idosos relataram gripe após a administração da vacina, fato cientificamente impossível de ocorrer, uma vez que a vacina não contém vírus vivos (5).

Entre as possíveis limitações do estudo está o fato de esta pesquisa ter sido executada com informações referidas pelos idosos através de contato telefônico e depois de decorridos 15 dias da vacinação, o que pode ter diminuído a acurácia dos resultados.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados permitem concluir que a vacina antiinfluenza é pouco reatogênica e apresenta a dor no local da vacina e sintomas respiratórios como os efeitos adversos predominantes.

A análise multivariada não encontrou associação de efeitos adversos com as variáveis sexo, idade, trabalho, aposentadoria, morbidades preexistentes e serviço de saúde utilizado pelo idoso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oxford JS, Lambkin R. Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy. Drug Disc Today 1998, 3: 448-56.
2. Mulloly JP, Bennett MD, Hornbrook MC *et al*. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. Ann Inter Med 1994, 121: 947-52.
3. Palache AM. Influenza vaccines: a reappraisal of their use. Drugs 1997, 54: 841-856.
4. Nichol KL, Nordin J, Mulloly J *et al*. Influenza Vaccination and Reduction in Hospitalizations for Cardiac Disease and Stroke among the Elderly. N Engl J Med 2003, 348: 1322-32.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico – campanha de vacinação do idoso 2005. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/svs/imu/pdfs/informe_tecnico_vac_2005.pdf. Acesso em: 10 dez 2005.
6. Ambrosch F, Fedson D. In: Options for the control of influenza IV. Epidemiology of influenza vaccine distribution 2000, p126.
7. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N *et al*. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. JAMA 1994, 272:1661.
8. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N Engl J Med 1994, 331:778.
9. Mangtani P, Cumperland P, Hodgson CR *et al*. A cohort study of the effectiveness of influenza vaccine in older people, performed using the United kingdom general practice research database. J Infect Dis 2004, 190:1.
10. Projeto Vigigripe. Boletim Notícias VigiGripe 2001, 2: 2-5.
11. Organização Mundial da Saúde. Weekly Epidemiological Record 2000, 75: 281-8.
12. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. Infectious Disease Clinics of North America 1998, 12: 27-38.
13. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999, 354: 1277-82.
14. Toniolo Neto J, Weckx LW, Halker E *et al*. Safety of simultaneous pneumococcal and influenza vaccination in elderly patients in Brazil. Drugs Aging 1999, 15:43-5.
15. Weckx LY, Lopes CH, Kobayashi FK. Avaliação da tolerância à vacina contra influenza e à vacina contra pneumococo em idosos. Boletim Informativo do Centro de Vigilância Epidemiológica – Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo 1999, 14:7-10.
16. Honkamen PO, Keistinen T, Kivelä SL. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. Arch Intern Med 1996, 156: 205-8.
17. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhaer RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. JAMA 1990, 264:1139-41.
18. Brasil, Ministério do Planejamento. Censos demográficos. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/ Acesso em: 12 dez 2005.
19. Grupo Hospitalar Conceição / Gerência de Ensino e Pesquisa. Registro do Núcleo de Epidemiologia 2005.
20. Cochram WG. Sampling Techniques 1977. Third edition, New York :John Wiley & Sons.
21. Rumel D. Indicadores de mortalidade por categorial ocupacional e nível social. Dissertação de Mestrado 1987.Universidade de São Paulo, São Paulo.
22. Donalisio MR, Ramalheira RM e Cordeiro R. Eventos adversos após vacinação contra influenza em idosos, Distrito de Campinas, SP, 2000. Rev Soc Bras Med Trop, jul./ago. 2003, 36 (4):467-71.
23. Govaert THME, Dinant GJ, Aretz K *et al*. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomized double blind placebo controlled trial. BMJ 1993, 307:988-90.
24. WHO, 1998. Influenza Pandemic Preparedness. A Concept Plan to Prepare for Contingency of a Major Global Pandemic Influenza. Geneve: Switzzerland, 1998.

09-59-eventos adversos da vacina.pmd 263 9/1/2008, 10:36

25. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jeferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane review). The Cochrane Library; 2001(2).
26. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. BMJ 1997, 315(7115):1060-4.
27. Serres G, Toth E, Menard S *et al*. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over four influenza seasons, Vaccine 25 May 2005, 23 (28): 3726-32.
28. Moura M, Silva LJ. Pesquisa de opinião sobre as campanhas de vacinação contra a influenza no estado de São Paulo. Bol Epidemiol Paulista 2004, 1:8-10.

09-59-eventos adversos da vacina.pmd 264 9/1/2008, 10:36