

Tendência da mortalidade por doenças respiratórias em idosos antes e depois das campanhas de vacinação contra influenza no Estado de São Paulo - 1980 a 2004

Respiratory mortality trend in the elderly before and after influenza vaccination campaigns, State of São Paulo – 1980 to 2004

Resumo

Trata-se de estudo ecológico de série temporal onde foi analisada a tendência das taxas de mortalidade por doença respiratória padronizadas de 1980 a 2004, examinando-se o período antes e depois das campanhas de vacinação do idoso contra influenza. As taxas de mortalidade mostram queda nos dois anos posteriores às campanhas vacinais, 2000 e 2001, seguida de recuperação a níveis similares aos anteriores a 1999. Observou-se tendência de aumento após 2002 para ambos os sexos, embora a magnitude das taxas médias de mortalidade entre homens seja maior que nas mulheres. Esse aumento é mais evidente entre os maiores de 75 anos. As coberturas vacinais foram crescentes no período, porém não se dispunha de dados sobre homogeneidade e coberturas específicas por faixa etária. Foram aventadas hipóteses para explicar a inversão da tendência, entre elas a circulação de outros vírus de tropismo respiratório (sincicial respiratório, parainfluenza, adenovírus) após 2002, a precocidade da circulação do vírus influenza A em 2004 (semana 17), a influência de fatores ambientais (poluição e baixas temperaturas), não analisados neste trabalho. Reforça-se a vigilância etiológica das síndromes gripais na comunidade, além da incorporação sistemática pela vigilância epidemiológica de indicadores ambientais e de cobertura vacinal mais detalhados.

Palavras chave: Doença Respiratória. Mortalidade. Influenza. Vacinação. Séries Temporais.

Maria Rita Donalisio¹

Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco¹

Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre²

¹Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

²Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP

Correspondência: Maria Rita Donalisio, DMPS/FCM/UNICAMP Caixa Postal 6111 Campinas SP Cep: 130830-970. Email: donalisi@fcm.unicamp.br

Abstract

This is a time-trend ecological study to analyze respiratory disease mortality rates from 1980 to 2004. The periods before and after influenza vaccination campaigns for the elderly were examined. In the two years after the campaigns (2000 and 2001), mortality rates decreased, followed by a recovery to levels similar to 1999. This trend is observed for both genders after 2002, although the magnitude of average mortality rates in men is higher than in women. This increase is more evident in individuals over 75 years. Vaccination coverage grew after 2002, even though there are no age-specific vaccine coverage data, or information about vaccination homogeneity in the community. Some hypotheses to explain the inversion of these trends were raised: circulation of others respiratory viruses (syncytial respiratory virus, parainfluenza, adenovirus), after 2002, premature circulation of influenza A virus in 2004 (week 17), environmental factors (pollution and low temperatures), but they were not analyzed in this paper. Etiologic surveillance of flu-like syndromes in the community, as the systematic incorporation of environment indicators, and more detailed vaccination coverage information by the epidemiological surveillance system are emphasized.

Keywords: Respiratory Disease. Mortality. Influenza. Vaccination. Time Series.

Introdução

As infecções respiratórias agudas de origem viral têm sido associadas a relevante aumento de internações e mortes por doenças respiratórias, particularmente em idosos¹⁻³. Entre os portadores de doenças crônicas, imunodeprimidos e institucionalizados, a infecção respiratória viral e suas complicações têm se mostrado mais graves, o que reforça a necessidade de vigilância virológica, medidas profiláticas e, no caso da influenza, da indicação da vacina específica contra as cepas circulantes⁴.

A vigilância epidemiológica sentinela da síndrome gripal viabiliza a identificação de cepas circulantes de vírus de tropismo respiratório, particularmente da influenza. As variantes do vírus da influenza identificadas são a base das recomendações da Organização Mundial de Saúde sobre a composição da vacina, estratégia que tem sido eficaz no controle de surtos sazonais, e particularmente na prevenção de internações e óbitos em crianças e idosos, em regiões onde é recomendada^{2, 4, 5}.

Estudos sobre as campanhas vacinais anuais contra a influenza após 1999 no Estado de São Paulo têm sugerido impacto na diminuição de mortes e internações por doenças respiratórias em idosos, porém estas análises cobrem pequeno número de anos após as campanhas^{6, 7}.

O objetivo deste trabalho é estudar a tendência da mortalidade por doenças respiratórias selecionadas no período de 1980 a 2004 em idosos residentes no Estado de São Paulo, atualizando análises realizadas até o ano de 2002, e também avaliar o comportamento da série temporal no período anterior e posterior à intervenção vacinal contra influenza.

Método

Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais onde foi analisada a tendência da taxa de mortalidade por doença respiratória. Os registros de óbitos foram obtidos do Sistema de Informações de

Mortalidade do SUS (SIM/SUS) e as estimativas da população idosa residente no Estado, por sexo e idade, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)*. Os idosos foram classificados em cinco grupos etários: 60 a 64 anos, 65 a 69 anos, 70 a 74 anos, 75 a 79 anos e 80 anos e mais.

Os diagnósticos analisados referem-se às pneumonias e influenza (até 1996, CID 9ª revisão: 480-483 e 485-487), bronquites (490 e 491) e obstrução crônica das vias respiratórias (496). Para o período de 1997 a 2004 utilizou-se a classificação fornecida pela CID 10ª revisão (J10 a J15, J18, J22, J40 a J42 e J44). As doenças crônicas pulmonares foram incorporadas na análise por serem situação clínica de risco para complicações de quadros virais respiratórios, cuja ocorrência pode refletir indiretamente a circulação de vírus influenza na comunidade. Apesar da existência de possíveis erros no registro de óbitos por doenças respiratórias, estes provavelmente têm sido constantes no decorrer dos anos, não comprometendo a comparabilidade dos dados.

Para cada ano foi calculada a razão coeficiente padronizado masculino/coeficiente padronizado feminino, para avaliar mudança nesta relação ao longo dos anos. A estabilidade do comportamento desse indicador foi verificada por meio de modelo de regressão linear simples com nível de significância de 5%.

A análise da tendência da mortalidade por doenças respiratórias selecionadas da população idosa, no período de 1980 a 2004, foi realizada por meio dos coeficientes padronizados de mortalidade segundo sexo, considerando-se como população padrão a média harmônica das populações⁹ e coeficientes de mortalidade segundo grupos etários.

Inicialmente foram feitos diagramas de dispersão entre os coeficientes e os anos de estudo, para visualizar a função que poderia estar expressando a relação entre eles. A partir da relação funcional observada foram estimados modelos de regressão polinomial, que, além do seu poder es-

tatístico, apresentam fácil elaboração e interpretação⁹.

No processo de modelagem, os coeficientes de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas foram considerados como variável dependente (Y) e os anos calendário de estudo como variável independente (X). A transformação da variável *ano* na variável *ano-centralizada* (ano menos o ponto médio do período de estudo) fez-se necessária, já que em modelos de regressão polinomial os termos da equação freqüentemente são altamente correlacionados, e expressar a variável independente como um desvio de sua média reduz substancialmente a autocorrelação entre eles¹⁰. Como medida de precisão do modelo utilizou-se o coeficiente de determinação (r^2). Verificou-se aderência dos dados à distribuição Normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e todas as séries apresentaram distribuição Normal. A análise dos resíduos confirmou a suposição de homocedasticidade do modelo^{9,11}.

Inicialmente testou-se o modelo de regressão linear simples ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$), e em seguida foram testados os modelos de segundo grau ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$), terceiro grau ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$) e exponencial ($Y = e^{\beta_0 + \beta_1 X}$). Quando dois modelos foram semelhantes do ponto de vista estatístico optou-se pelo modelo mais simples, ou seja, o de menor ordem. Considerou-se tendência significativa aquela cujo modelo estimado obteve $p < 0,05$ ^{9, 10}.

Nestes modelos, β_0 é o coeficiente anual médio, β_1 é o coeficiente de efeito linear (velocidade) e β_2 o coeficiente de efeito quadrático (aceleração). Considerou-se o ano de 1992 como o ponto médio da série histórica.

Para alguns grupos específicos de idade dessas populações, as variações apresentadas pelas séries foram suavizadas por meio de média móvel centrada em três termos. Nesse processo, o coeficiente alisado do ano i (Y_{ap}) corresponde à média aritmética dos coeficientes no ano anterior ($i-1$), do próprio ano (i) e do ano seguinte

* <http://www.datasus.gov.br/cgi/ibge/popmao.htm>

$$(i+1): Y_{ai} = \frac{Y_{i-1} + Y_i + Y_{i+1}}{3} \quad 12$$

Após a análise da tendência da mortalidade nos últimos 25 anos, desagregou-se a série em dois períodos: anterior e posterior à intervenção vacinal contra influenza. Modelos de regressão foram novamente estimados, utilizando-se dados referentes ao período de 1980 a 1998 e 1999 a 2004, segundo sexo e faixas etárias para comparação entre os mesmos.

Os cálculos das taxas de mortalidade e gráficos com as séries históricas foram elaborados em planilhas do *Excel* (Versão 7.0 para Windows 95) e as análises de tendências realizadas no *Statistical Analysis System* (SAS 8.0).

Resultados

Os coeficientes padronizados de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas para a população idosa aumentaram no Estado de São Paulo, tanto para homens quanto para mulheres (Gráfico 1), entre 1980 e 2004. Para o sexo masculino, o coeficiente médio no período foi de 5,34 óbitos por mil homens com aumento linear não constante de 0,08 ao ano; para o sexo

feminino, o coeficiente anual médio foi de 3,41 óbitos por mil mulheres, com incremento não constante de 0,05 ao ano. Não houve mudança na razão coeficiente padronizado de mortalidade masculino/coeficiente padronizado de mortalidade feminino ao longo do tempo ($p = 0,91$), que foi, em média, 1,53 homem para cada mulher, evidenciando a maior importância das doenças respiratórias nos homens.

Analisando as tendências segundo faixas etárias, observa-se que para ambos os sexos (Tabela 1, Gráficos 2 e 3), quanto mais longo o grupo etário maior a magnitude do incremento anual.

Exceto para a população de 60 a 64 anos, o incremento linear não constante (β_1) é sempre maior para a população idosa masculina. Nos grupos etários de 70 a 74 anos e 75 a 79 anos, chega a ser o dobro e o triplo do que aqueles encontrados para a população feminina, respectivamente. Em ambos os sexos a população de 80 anos e mais se destaca pela magnitude do coeficiente anual médio (β_0) (Tabela 1).

Desagregando os coeficientes padronizados de mortalidade para o período anterior e posterior à intervenção vacinal contra influenza, sem distinção de faixa etária,

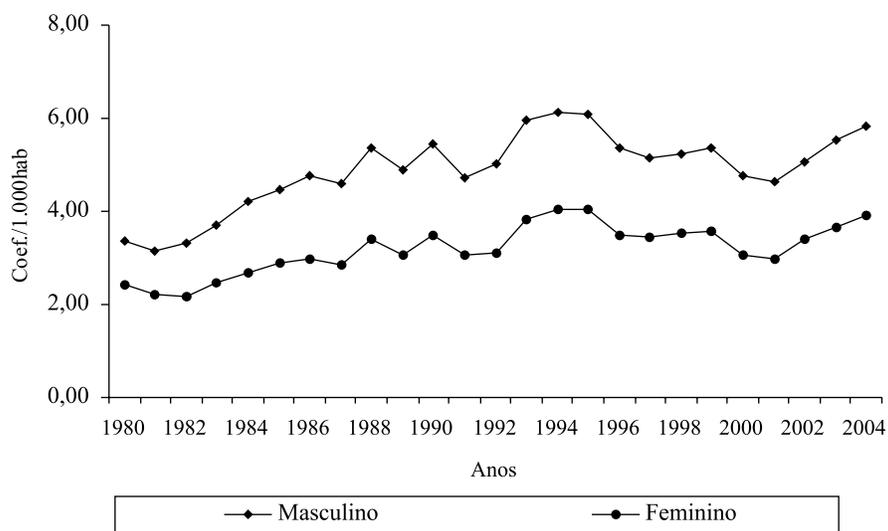


Gráfico 1 - Coeficientes padronizados de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas (% hab.) da população idosa, segundo sexo. Estado de São Paulo, 1980 a 2004.

Graph 1 - Standardized respiratory mortality rates (% inh.) in the elderly by gender. State of São Paulo 1980 to 2004.

Tabela 1 - Coeficientes de regressão e significância estatística da tendência dos coeficientes de mortalidade por doenças respiratórias, segundo sexo e faixas etárias. Estado de São Paulo, 1980 a 2004.

Table 1 – Regression coefficients and statistical significance of respiratory mortality rate trend, by gender and age group. State of São Paulo 1980 to 2004.

Sexo	β_0	β_1	β_2	p (F)	r^2
Masculino					
60 a 64 ^a	1,71	0,01	- 0,003	<0,001	0,73
65 a 69 ^b	3,08	0,03	- 0,007	<0,001	0,79
70 a 74 ^c	5,61	0,06	- 0,010	<0,001	0,75
75 a 79 ^d	9,79	0,15	- 0,016	<0,001	0,73
80 e mais ^e	22,53	0,47	- 0,030	<0,001	0,76
Feminino					
60 a 64 ^f	0,83	0,01	- 0,001	<0,001	0,72
65 a 69 ^g	1,46	0,02	- 0,003	<0,001	0,88
70 a 74 ^h	2,85	0,03	- 0,006	<0,001	0,76
75 a 79 ⁱ	5,28	0,05	- 0,009	<0,001	0,76
80 e mais ^j	15,32	0,30	- 0,016	<0,001	0,72

Nota: a, c, d, e, f, j - séries originais; b, g, h, i - séries alisadas.

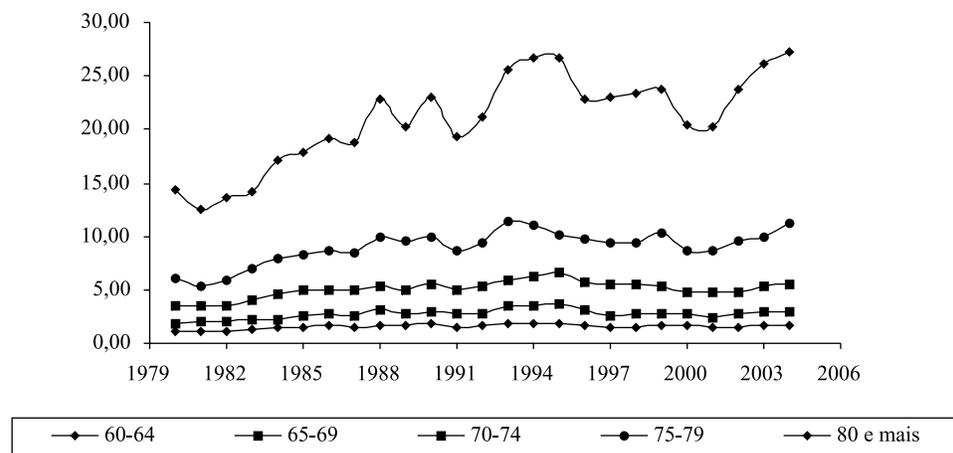


Gráfico 2 - Coeficientes de mortalidade masculinos por doenças respiratórias selecionadas (% hab.) da população idosa, segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1980 a 2004.

Graph 2 – Respiratory mortality rates (% inh.) in elderly men, by age group. State of São Paulo 1980 to 2004.

nota-se que no período de 1980 a 1998, para o sexo masculino, o coeficiente médio no período foi de 5,14 óbitos por mil homens com aumento linear não constante de 0,14 ao ano; para o sexo feminino, o coeficiente anual médio foi de 3,24 óbitos por mil mulheres, com incremento não constante de 0,09 ao ano. Para o período de 1999 a 2004, os coeficientes médios foram inferiores tanto para os homens quanto para as mulhe-

res, 4,76‰ e 3,10‰ respectivamente; no entanto, o incremento linear não constante foi maior que o observado no período anterior e, além disso, apresentou aceleração positiva, ou seja, tendência ascendente no período. É possível observar queda nos coeficientes nos dois anos posteriores à intervenção (2000 e 2001), seguida de recuperação a níveis similares aos anteriores a estes anos (Gráficos 4 e 5).

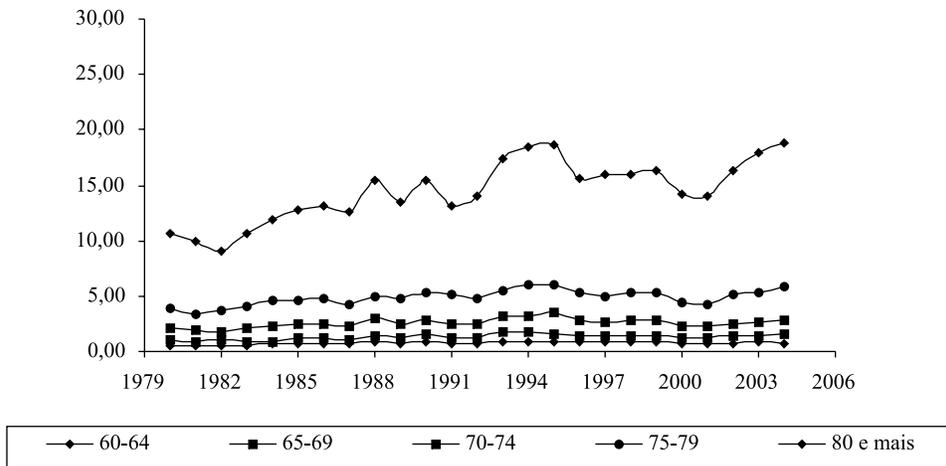


Gráfico 3 - Coeficientes de mortalidade femininos por doenças respiratórias selecionadas (% hab.) da população idosa, segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1980 a 2004.

Graph 3 – Respiratory mortality rates (% inh.) in elderly women, by age group. State of São Paulo 1980 to 2004.

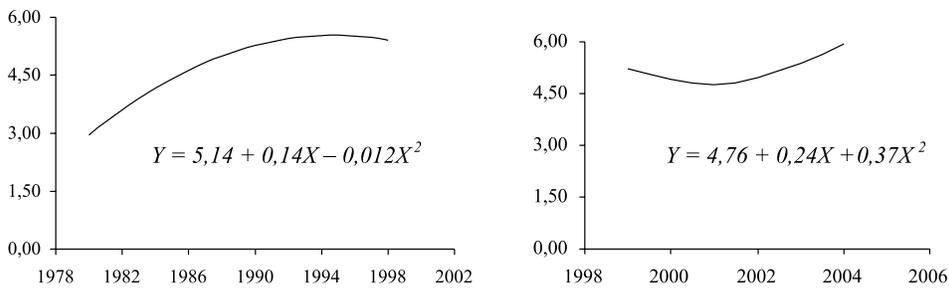


Gráfico 4 - Curvas estimadas das taxas de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas (% hab.) da população idosa masculina antes e depois da intervenção vacinal contra influenza.

Graph 4 – Estimated curves of selected respiratory mortality rates (% inh.) in elderly men, before and after influenza vaccination campaigns.

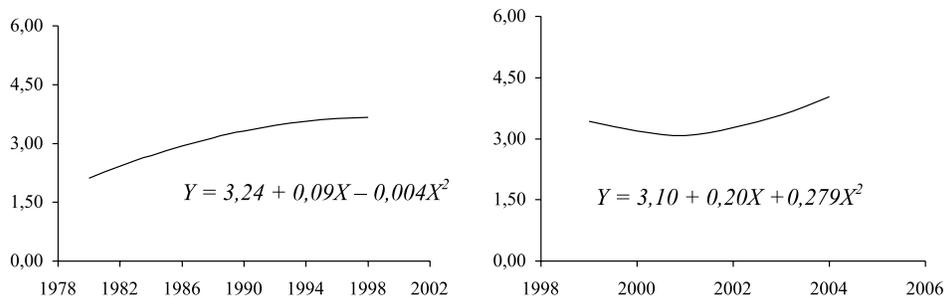


Gráfico 5 - Curvas estimadas das taxas de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas (% hab.) da população idosa feminina antes e depois da intervenção vacinal contra influenza.

Graph 5 – Estimated curves of selected respiratory mortality rates (% inh.) in elderly women, before and after influenza vaccination campaigns.

De um modo geral, pode-se verificar que os coeficientes de mortalidade por doenças respiratórias têm magnitudes diferentes entre os sexos, mas comportamento semelhante no que se refere à tendência no período analisado como um todo ou desagregado em anterior e posterior à intervenção vacinal contra influenza.

Na avaliação do comportamento das taxas de mortalidade segundo faixas etárias (de 60 a 74 anos e maior que 75 anos)* antes e após as campanhas foi possível observar queda nos anos subseqüentes à intervenção vacinal, isto é de 1999 a 2001, sendo que a curva retoma tendência ascendente nos 3 anos seguintes, 2002 a 2004. Este aumento é mais evidente entre os maiores de 75 anos (dados não apresentados). Analisando-se as taxas com outro corte de ida-

de, para população de 60 a 69 anos, apesar da inversão da curva, tanto o coeficiente médio no período quanto o incremento médio anual são menores para o período posterior a 1999. Para os indivíduos com 70 anos ou mais, apesar do coeficiente médio no período pós-intervenção ser menor, o incremento médio anual é quase 2,5 vezes àquele encontrado para o período posterior às campanhas (Gráfico 6 e 7).

Discussão

O comportamento das taxas de mortalidade ajustadas no período mostra tendência à queda a partir do ano da campanha, por dois anos consecutivos, e tendência ao aumento da mortalidade após 2002.

Embora a análise de séries temporais

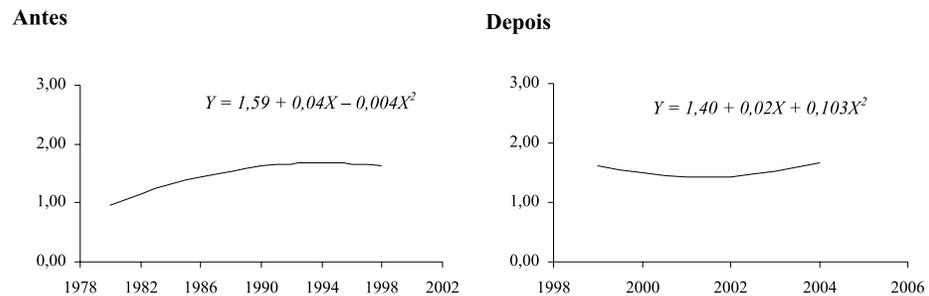


Gráfico 6 – Curvas estimadas das taxas de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas (% hab.) da população idosa de 60 a 69 anos antes e depois da intervenção vacinal contra influenza.

Graph 6 – Estimated curves of selected respiratory mortality rates (% inh.) in 60 to 69 year-old individuals, before and after influenza vaccination campaigns.

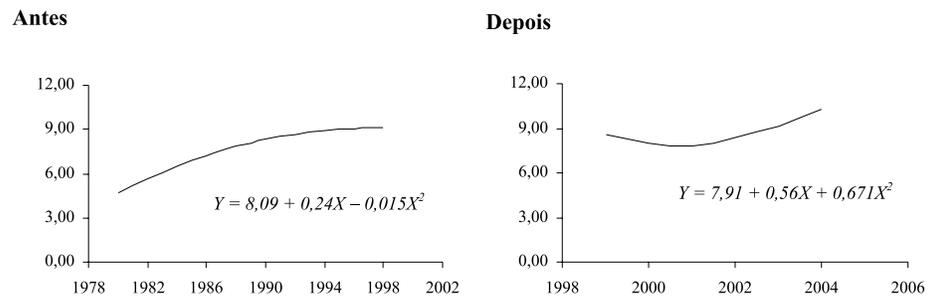


Gráfico 7 - Curvas estimadas das taxas de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas (% hab.) da população idosa de 70 anos e mais antes e depois da intervenção vacinal contra influenza.

Graph 7 – Estimated curves of selected respiratory mortality rates (% inh.) in individuals over 70, before and after influenza vaccination campaigns.

* dados não apresentados.

seja útil para a vigilância epidemiológica e indiretamente possa refletir a ocorrência de complicações clínicas de doenças respiratórias virais, o desenho ecológico possui limitações na sua capacidade de checar hipóteses causais. Neste caso é relevante considerar a complexidade da determinação dos óbitos por doenças respiratórias em idosos com frequência, portadores de doenças crônicas imunodebilitantes e com acesso variado à vacina¹². Outro fator relevante no contexto das doenças respiratórias em idosos é a resposta imunológica diferente à vacina segundo condição mórbida e faixa etária¹³.

Contudo, estes resultados permitem analisar tendências que podem sugerir e orientar hipóteses a serem testadas por estudos de base individual.

Ao se investigar mortes por doenças respiratórias, direta ou indiretamente associadas a infecções pelo vírus influenza, deve-se considerar variáveis como: coberturas e homogeneidade da vacinação contra a influenza e pneumococo; a circulação de outros vírus respiratórios de importância clínica e epidemiológica; circulação de bactérias e outros patógenos; e fatores ambientais.

Considerando-se que a qualidade da informação e o padrão de preenchimento dos atestados de óbitos não sofreram modificações nos últimos anos, algumas hipóteses podem ser aventadas.

As coberturas vacinais contra influenza no Estado de São Paulo têm aumentado progressivamente a partir de 2003. Embora não sejam coletadas informações sobre a faixa de idade na rotina das campanhas vacinais em idosos, dados do inquérito ISA-SP mostram coberturas de 70% entre os maiores de 70 anos em várias regiões do Estado no ano de 2002 e 2003 (dados não publicados). A exceção é a faixa etária de 60 a 64 anos, cuja cobertura vacinal tem sido a mais baixa registrada nas campanhas desde o seu início.

A tendência ao aumento da mortalidade por doenças respiratórias a partir de 2003 é marcada pela ocorrência entre os maiores de 75 anos. Embora não se tenha

informação sobre o estado vacinal dos indivíduos que morreram por doenças respiratórias, nem mesmo dados sobre a sua homogeneidade, não se esperaria a inversão da tendência da mortalidade em anos de aumento da cobertura vacinal acima de 70% no Estado.

Outro fator que poderia estar associado a flutuações na incidência de pneumonias e mortes por doenças respiratórias é a aplicação da vacina polissarídica contra 23 cepas do *Streptococcus pneumoniae* disponível nas campanhas contra influenza para pacientes com indicação clínica. Porém, desde 1999, a utilização desta vacina no Estado é restrita não podendo explicar o impacto na mortalidade nos primeiros anos após sua disponibilização; e mais limitada ainda para explicar o aumento da mortalidade após 4 anos, período médio da proteção imunológica conferida a este imunobiológico.

Se as coberturas contra a influenza estão adequadas uma hipótese plausível é o aumento da circulação de outros vírus de tropismo respiratório. Entre os mais frequentemente associados com infecções pulmonares e suas complicações, além da influenza estão: sincicial respiratório (VSR), parainfluenza (PI), adenovírus (AV), rinovírus (RV) e mais recentemente identificado, o metapneumovírus (MPV), além de possíveis infecções virais associadas¹⁴⁻¹⁶. Ainda que a morbidade relacionada a estas infecções tenha sido descrita inicialmente em crianças, quadros graves em idosos, em portadores de doenças pulmonares crônicas e imunocomprometidos têm sido registrados^{2,17-19}. Pneumonias pelo VSR estão associadas com taxas de mortalidade de 11 a 78% em indivíduos com variados graus de comprometimento imunológico²⁰⁻²². Também frequentes em infecções do trato respiratório são o adenovírus e rinovírus¹⁵.

No Brasil, o sistema de vigilância sentinela de quadros respiratórios indicou, além do vírus da influenza A e B (14,7%), a circulação de VSR (26,7%), adenovírus (17%) e parainfluenza (16,3%), entre 2000 e 2003. Registrou-se, em 2003, a circulação

precoce do vírus da influenza já na semana 17, antes da campanha vacinal, comparando-se com o ano de 2002¹⁵. No Chile, o programa de vigilância de vírus respiratórios identificou intensa circulação do VSR e a antecipação da circulação do vírus influenza em 2004²³. Em 2004 houve identificação de parainfluenza nos postos sentinelas associada a quadros respiratórios severos no Sudeste da Ásia²⁴. A circulação de vírus em outras regiões do planeta poderia ter repercussão em São Paulo, dada a grande facilidade e rapidez do trânsito de vírus respiratórios pelo planeta.

A antecipação da circulação do vírus influenza em 2003 poderia também explicar, em parte, o aumento dos quadros infecciosos graves entre idosos naquele ano. É relevante observar a coincidência das cepas circulantes de influenza com as que compuseram a vacina desde 1999 no Brasil e em São Paulo^{15,25}. Esta correlação positiva associada a coberturas crescentes reforça a hipótese de tratar-se de outras etiologias infecciosas e/ou de natureza climática/ambiental para explicar o crescimento da mortalidade por doenças respiratória em idosos no período.

Alguns autores têm mostrado a associação entre o aumento de atendimentos clínicos de doenças respiratórias com picos de poluição ambiental e ocorrência de baixas temperaturas^{26,27}, o que não foi avaliado neste trabalho.

As informações disponíveis não são suficientes para explicar com segurança o

aumento da mortalidade devido a doenças respiratórias após 2002 no Estado. A ampliação do sistema de vigilância sentinela de síndromes gripais é parte estratégica nesta investigação. Cumpre um papel relevante no monitoramento das cepas virais circulantes, na identificação de novas cepas do vírus influenza orientando a composição da vacina, além de identificar outros agentes envolvidos em quadros respiratórios nas diversas estações do ano.

A vigilância da síndrome gripal incorpora a visão de que doenças infecciosas de diferentes etiologias podem apresentar um conjunto de sintomas e sinais semelhantes que devem ser investigados em profundidade, aumentando a sensibilidade e a agilidade do sistema²⁸. A investigação das complicações e gravidade dos quadros respiratórios poderia trazer respostas mais precisas sobre a tendência de aumento da mortalidade por doenças respiratórias observado em idosos.

Cabe acrescentar de forma sistemática, à essa vigilância sentinela, dados sobre cobertura e homogeneidade vacinal, circulação de outros patógenos de tropismo respiratório e indicadores ambientais, disponíveis em outros setores da administração pública. A investigação das síndromes gripais e de sua gravidade pode contribuir de forma oportuna na direção de investigações de novas estratégias terapêuticas e imunoterápicas, além de endereçar de forma mais precisa os investimentos em promoção e assistência a grupos vulneráveis.

Referências

1. Chien JW, Johnson JL. Viral pneumonia epidemic respiratory viruses. *Postgraduate Medicine* 2000; 107(3): 41-52.
2. 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: 1060-4.
3. Talbot TR, Roehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards KM, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Seasonality of invasive pneumococcal disease temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial virus circulation. *Am J Med* 2005; 118(3): 285-91.
4. CDC. Prevention and control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2004. *MMWR*, 53(RR06): 1-40

5. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine* 1995; 123:518-27.
6. Francisco PMSB, Donalisio MRC, Latorre MRO. Interações por doenças respiratórias em idosos e a intervenção vacinal contra influenza no Estado de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2004; 7(2): 220-7.
7. Francisco PMSB, Donalisio MRC, Latorre MRO. Vacinação contra influenza e mortalidade por doenças respiratórias em idosos, 1980-2000. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(1): 75-81.
8. Laurenti R, Jorge MHPM., Lebrão ML, Gotlieb SLD. *Estatísticas de Saúde*. 2 ed. São Paulo: EPU; 1987. p.133-142.
9. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2001; 4(3): 145-52.
10. Neter J, Wasserman W, Kutner MH. Polynomial regression. In: Neter J, Wasserman W, Kutner MH. *Applied linear statistical models: regression, analysis of variance and experimental designs*. 3 ed. Boston: Irwin, 1990. p. 315-41.
11. Montgomery DC, Peak EA. *Introduction to linear regression analysis*. 2.ed. New York: Wiley; 1992. p. 68-79.
12. Donalisio MR, Ruiz T, Cordeiro R. Fatores associados à vacinação contra influenza em idosos em município do Sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública* 2006; 40(1), no prelo.
13. Bruijn IA, Remarque EJ, Jolvander Zijde CM, Tol MJD, Westerdorp RGJ, Knook DL. Quality and quantity of humoral immune in health elderly and Young subjects after annually repeated influenza vaccination. *J Infect Dis* 1999; 179: 31-6
14. Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community acquired respiratory illness. *Emerging Infectious Disease* 2002; 8(9): 897-901.
15. Ministério de Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. O desafio da influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil. *Boletim Eletrônico Epidemiológico* 2004; 4(1): 1-7.
16. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Moisan D, Cote S et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory tract infections in all age group. *J Infect Dis* 2002; 186: 1330-4.
17. Yang E, Rubin BK, "Childhood viruses as a cause of pneumonia in adults. *Semin Resp Dis* 1995; 10: 232-43.
18. Milinaric-Galinovic G, Falsey AR, Wash EE. Respiratory syncytial virus infection in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 777-81.
19. Falsey AR, Hennessey PA, Fórmica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352(17): 1749-59.
20. Roux A, Marcos E, Mensa J, Ewig S, Iode H, Torres A. Viral community acquired pneumoniae in non immunocompromised adults. *Chest* 2004; 125(4): 1343-51.
21. Wendt CH, Hertz MI. respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 224-31.
22. Stratiotto SM, Siqueira MM, Machado V, Maia TM. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(8): 883-7.
23. Perret CP Vigilância de virus respiratorios – temporada 2004 *Cuad Méd Soc* 2004; 44(3): 139-43.
24. Lau SK, To WK, Tse PW, Chan KH, Woo PC, Tsoi HW, Leung AF, Li KS, Chan PK, Lim WW, Yung RW, Chan KH, Yuen KY. Human parainfluenza vírus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. *J Clin Microbiol* 2005; 43(9): 4515-21.
25. Forleo-Neto, E, Halker E, Santos VJ, Paiva TM, Toniolo-Neto, J. Influenza. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(2): 267-74.
26. Martins LC, Latorre MRDO, Cardoso MRA, Gonçalves FLT, Saldiva PHN, Braga ALF. Poluição atmosférica e atendimentos por pneumonia e gripe em São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública* 2002; 36: 88-94.
27. Gouveia N, Hajat S, Armstrong B. Socioeconomic differentials in the temperature-mortality relationship in São Paulo, Brazil. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 390-7.
28. Ministério de Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de Vigilância por Síndromes Febril Ictérica e/ou Síndrome febril Hemorrágica Aguda no Amazonas*. Julho 2002.

Recebido em: 10/01/06

Versão reformulada reapresentada em: 09/03/06

Aprovado em: 10/03/06