

Impacto da vacinação contra influenza na mortalidade por doenças respiratórias em idosos

Impact of influenza vaccination on mortality by respiratory diseases among Brazilian elderly persons

Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco^a, Maria Rita de Camargo Donalizio^a e Maria do Rosário Dias de Oliveira Lattorre^b

^aDepartamento de Medicina Preventiva e Social. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil. ^bDepartamento de Epidemiologia. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Descritores

Saúde do idoso. Idoso. Doenças respiratórias, mortalidade. Vacina contra influenza. Mortalidade, tendências.

Resumo

Objetivo

As doenças respiratórias, particularmente as infecciosas, vêm se tornando cada vez mais representativas na morbi-mortalidade da população idosa. O objetivo do estudo foi analisar a tendência de mortalidade por doenças respiratórias e observar o impacto da vacinação contra influenza nos coeficientes de mortalidade.

Métodos

O estudo foi realizado no período de 1980 a 2000 em idosos residentes no Estado de São Paulo, utilizando-se dados de mortalidade do Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde. Trata-se de estudo ecológico de séries temporais. Foram analisadas as tendências das taxas padronizadas de mortalidade por doenças respiratórias infecciosas, segundo faixas etárias (60 a 64, 65 a 69, 70 a 74, 75 a 79 e 80 ou mais anos) e sexo, por meio de modelos de regressão polinomial. Foram calculados intervalos de confiança para a resposta média esperada nos anos subsequentes à intervenção.

Resultados

Os coeficientes aumentaram para ambos os sexos na população idosa. Após a intervenção nota-se tendência ao declínio dos indicadores de mortalidade. Para a população idosa masculina, o coeficiente médio no período de 1980 a 1998 foi de 5,08 óbitos por mil homens com aumento linear não constante de 0,13 ao ano; em 2000, o coeficiente observado foi de 4,72 óbitos por mil homens. Já para as mulheres de 60 anos e mais, o coeficiente anual médio foi de 3,18 óbitos por mil mulheres com incremento não constante de 0,08 ao ano; no ano de 2000 o coeficiente observado foi 2,99 óbitos por mil mulheres, além da redução significativa dos mesmos em todas as faixas etárias.

Conclusões

Os dados indicam a importância das doenças respiratórias entre os idosos e sugerem que a proteção específica contra influenza tem se refletido positivamente na prevenção da mortalidade por essas doenças.

Correspondência para/ Correspondence to:

Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco
Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP, Brasil
E-mail: priscila@nepo.unicamp.br
E-mail: iagopric@dglnet.com.br

Baseado em dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, em 2002.

Recebido em 3/2/2004. Aprovado em 8/7/2004.

Keywords

Aged. Aging health. Respiratory tract diseases, mortality. Influenza vaccine. Mortality, trends.

Abstract**Objective**

Respiratory diseases, especially infectious ones, are becoming increasingly representative in the morbidity and mortality patterns of elderly persons. The aim of the present study was to analyze trends in the mortality by respiratory diseases and to observe the impact of influenza vaccination on mortality rates.

Methods

The study was carried out between 1980 and 2000. Subjects were elderly persons living in the State of São Paulo, and mortality data were obtained from the Mortality Information System of the Brazilian Ministry of Health. This is an ecological time-series study. We analyzed the time trends of standardized mortality rates by infectious diseases, according to age group (60-64, 65-69, 70-74, 75-79, and 80+ years) and sex, using polynomial regression. We estimated confidence intervals for the mean expected response in the years following the intervention.

Results

Rates increased for both sexes among the elderly population. After the intervention, we observed a declining trend with respect to mortality indicators. For older males, the mean rate in the 1980-1998 period was 5.08 deaths per thousand men, with a linear, non-constant increase of 0.13 per year; in 2000, the rate observed was 4.72 deaths per thousand men. The mean annual rate among women over 60 years was 3.18 deaths per thousand women, with a non-constant increase of 0.08 per year; in 2000, the rate observed was 2.99 deaths per thousand women. There was also a significant reduction in mortality rates in all age groups.

Conclusions

Data indicate the importance of respiratory diseases among the elderly population and suggest that specific protection against influenza has a positive effect on the prevention of mortality due to these diseases.

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias, particularmente as infecções, têm-se revelado importante causa de morbimortalidade na população idosa, em diferentes regiões do mundo.^{4,7,10}

No Brasil, a análise de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade, tem mostrado a crescente importância das internações e óbitos por doenças respiratórias entre os idosos, mesmo considerando-se o envelhecimento da população.⁶ No Estado de São Paulo, em 1995, a mortalidade proporcional por pneumonia e gripe foi de 9%, com coeficiente específico de mortalidade de 594,03 por 100 mil habitantes, em maiores de 70 anos. Entre indivíduos de 60 a 70 anos ocorreram 1.676 óbitos, com mortalidade proporcional de 4,75% e coeficiente específico de 101,39 por 100 mil habitantes.^{6,20}

Epidemias de influenza ocorrem com maior frequência durante os meses de inverno. São responsáveis por uma média de 20.000 mortes por ano nos Estados Unidos.²¹ Surto de gripe associam-se ao aumento de internações e mortes, grande parte atribuídas às suas complicações e a enfermidades crônicas subjacentes.^{2,3}

A vacinação tem sido o principal método para prevenir influenza e suas complicações mais severas. Quando a composição da vacina é coincidente com as cepas de vírus circulante, sua eficácia em adultos saudáveis atinge 70 a 90%, enquanto cai para 30 a 40% em maiores de 60 anos.^{2,8,10}

Embora se considere a maior susceptibilidade fisiológica e imunológica do idoso a infecções, a vacinação contra gripe é benéfica na prevenção de influenza severa, pneumonia e mortes nesse grupo de risco.^{4,8-10,17}

O presente estudo tem como objetivo analisar a tendência da mortalidade por doenças respiratórias em idosos e observar o impacto da vacinação contra influenza nos indicadores de mortalidade.

MÉTODOS

Trata-se de estudo ecológico de séries temporais, utilizando-se registros de óbitos do Sistema de Informações sobre Mortalidade do SUS (SIM/SUS), para os anos de 1980 a 2000 no Estado de São Paulo. As estimativas da população idosa residente no Estado, por sexo e idade, foram obtidas do Instituto Brasilei-

ro de Geografia e Estatística (IBGE).^{*} Os idosos foram classificados segundo sexo e 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 1997 utilizou-se a classificação da CID 9^a revisão: 480-483 e 485-487), bronquites (490 e 491) e obstrução crônica das vias respiratórias (496) e, para o ano de 1998, a classificação fornecida pela CID 10^a revisão (J10 a J15, J18, J22, J40 a J42 e J44). Esses diagnósticos vêm sendo utilizados por vários autores que buscam medir o impacto da influenza na comunidade.^{7,17,22} Optou-se por incluir a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em virtude de sua íntima relação com quadros de infecção pulmonar no idoso.²²

Foram calculados os coeficientes de mortalidade padronizados, tendo como população padrão a média harmônica das populações do período de 1980 a 1998.¹³

Calculou-se a razão anual entre coeficientes padronizados masculino/feminino, e por meio de modelos de regressão linear simples avaliou-se mudança nesta relação ao longo dos anos. Quando $p > 0,05$, considerou-se não haver mudança nesta razão no período de estudo.¹¹

Inicialmente foram feitos diagramas de dispersão entre os coeficientes e os anos calendário 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 estatístico, apresentam fácil elaboração e interpretação.^{12,15}

No processo de modelagem, os coeficientes de mortalidade segundo os diagnósticos selecionados 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 da série histórica) fez-se necessária, já que em modelos de regressão polinomial os termos da equação frequentemente são auto-correlacionados.¹⁵

Como medida de precisão do modelo utilizou-se o coeficiente de determinação (r^2). A aderência à distribuição normal foi verificada 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.^{11,15}

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 ($Y = e^{\beta_0 + \beta_1 X}$). Diante da semelhança estatística de dois modelos, optou-se pelo de menor ordem. Considerou-se tendência significativa aquela cujo modelo estimado obteve $p < 0,05$.¹¹

Nesses 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 1989 como o ponto médio da série histórica.

Para alguns grupos etários referentes à população idosa do Estado, 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_{ai}) corresponde à média aritmética dos coeficientes no ano anterior ($i-1$), do próprio ano (i) e do ano seguinte

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

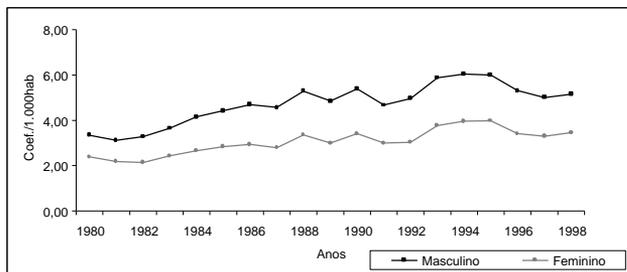
A partir dos modelos estimados, utilizando-se dados referentes ao período de 1980 a 1998, foram calculados os intervalos de confiança para a resposta média esperada, ou seja, os coeficientes de mortalidade referentes aos anos subsequentes: 1999 e 2000. Além dos modelos e intervalos de confiança, também foram apresentados os valores dos coeficientes após a intervenção vacinal.

Os cálculos das taxas de mortalidade e gráficos foram elaborados em planilhas do Excel (Versão 7.0 para Windows 95) e as análises de tendência obtidas utilizando-se o SAS (*Statistical Analysis System* Versão 8.0).

RESULTADOS

Os coeficientes padronizados de mortalidade por doenças respiratórias segundo diagnósticos selecionados para a população de 60 anos e mais aumentaram no Estado de São Paulo, tanto para homens, quanto para mulheres (Figura 1), entre 1980 e 1998. Para o sexo masculino, o coeficiente médio no período foi de 5,08 óbitos por mil homens com aumento linear não constante de 0,13 ao ano. Para o sexo feminino o coeficiente anual médio foi de 3,18 óbitos por mil mulheres, com incremento não constante de 0,08 ao ano. Não houve mudança na razão coeficiente padronizado de mortalidade masculino/coeficiente padronizado de mortalidade feminino ao longo do tem-

^{*}Consultado o site URL: <<http://www.datasus.gov.br/cgi/ibge/popmao.htm>>



| | Masculino | Feminino |
|-----------|---|---|
| Modelo | $Y = 5,08 + 0,13(\text{ano} - 1989) - 0,012(\text{ano} - 1989)^2$ | $Y = 3,18 + 0,08(\text{ano} - 1989) - 0,004(\text{ano} - 1989)^2$ |
| Tendência | Crescente ($p < 0,001$; $r^2 = 0,85$) | Crescente ($p < 0,001$; $r^2 = 0,79$) |

Figura 1 - Coeficientes padronizados de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas (% hab.) da população idosa, segundo sexo. Estado de São Paulo, 1980 a 1998.

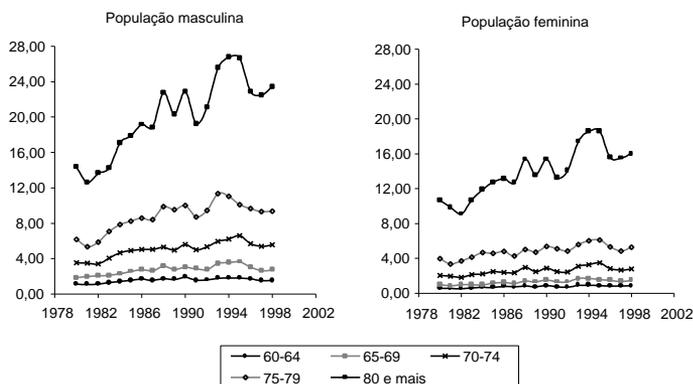


Figura 2 - Coeficientes de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas (% hab.) da população idosa, segundo sexo e faixa etária. Estado de São Paulo, 1980 a 1998.

po ($p=0,338$) que foi, em média, 1,55 homem para cada mulher, evidenciando a maior importância das doenças respiratórias nos homens.

Analisando as tendências segundo faixas etárias, observa-se que tanto para o sexo masculino quanto para o feminino (Tabela 1, Figura 2), quanto mais longo o grupo etário maior a magnitude do incremento anual.

Observa-se que o incremento linear não constante

(β_1) é maior para a população idosa masculina. No grupo etário de 75 a 79 anos chega a ser cerca de três vezes maior do que aquele encontrado para a população feminina na mesma faixa etária. Em ambos os sexos a população de 80 anos e mais se destaca pela magnitude do coeficiente anual médio (β_0) (Tabela 1).

Na análise dos coeficientes de mortalidade após a intervenção vacinal, nota-se que em 1999 houve redução significativa dos coeficientes para as mulheres na faixa etária de 70 a 74 anos. No ano de 2000, observa-se queda acentuada das taxas para os homens de 70 a 74 anos e 80 e mais anos e redução significativa dos coeficientes para a população idosa feminina em todas as faixas etárias (Tabela 2).

Para a população de 60 anos e mais, sem distinção de faixa etária, os coeficientes padronizados de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas estiveram dentro do intervalo esperado tanto para a população idosa masculina quanto para a feminina, em 1999. Já no ano de 2000, houve diminuição significativa dos coeficientes, isto é, abaixo do limite inferior do intervalo de confiança (Tabela 2, Figura 3).

Na população masculina não houve impacto na mortalidade apenas entre a população de 60 a 64 anos nos anos subsequentes à vacinação, sendo que nos demais grupos há uma tendência ao decréscimo. Para o sexo feminino a tendência de declínio é mais clara, principalmente nas faixas etárias de 70 a 74 e 75 a 79 anos (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os registros de informações sobre óbitos cobrem a quase totalidade (95%) das ocorrências no Estado de

Tabela 1 - Coeficientes de regressão e significância estatística da tendência dos coeficientes de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas, segundo sexo e faixas etárias. Estado de São Paulo, 1980 a 2000.

| Sexo | β_0 | β_1 | β_2 | p (F) | r^2 |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|-------|
| Masculino | | | | | |
| 60 a 64 ^a | 1,70 | 0,03 | -0,005 | <0,001 | 0,93 |
| 65 a 69 ^b | 2,96 | 0,08 | -0,007 | <0,001 | 0,87 |
| 70 a 74 ^c | 5,36 | 0,14 | -0,011 | <0,001 | 0,85 |
| 75 a 79 ^d | 9,56 | 0,26 | -0,029 | <0,001 | 0,95 |
| 80 e mais ^e | 21,29 | 0,68 | -0,039 | <0,001 | 0,84 |
| Feminino | | | | | |
| 60 a 64 ^f | 0,79 | 0,02 | -0,001 | <0,001 | 0,82 |
| 65 a 69 ^g | 1,35 | 0,04 | -0,002 | <0,001 | 0,76 |
| 70 a 74 ^h | 2,68 | 0,07 | -0,003 | <0,001 | 0,86 |
| 75 a 79 ⁱ | 5,05 | 0,10 | -0,007 | <0,001 | 0,74 |
| 80 e mais ^j | 14,43 | 0,43 | -0,017 | <0,001 | 0,78 |

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

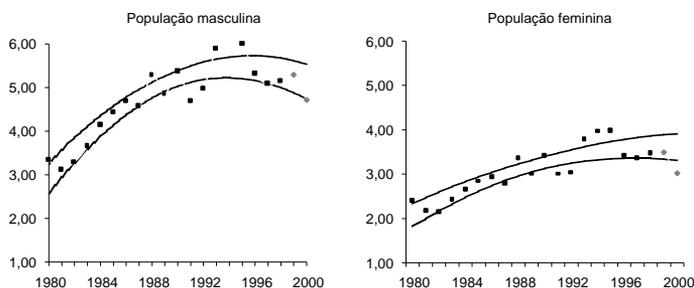


Figura 3 - Intervalo de confiança e coeficientes padronizados de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas para a população idosa segundo sexo. Estado de São Paulo, 1980 a 2000.

São Paulo e possuem suficiente poder explicativo para a construção de indicadores de mortalidade com confiança satisfatória.¹⁸

Estudos ecológicos de séries temporais podem mostrar a evolução das taxas de doenças numa determinada população geograficamente definida, além de avaliar o impacto de intervenções na área da saúde, sendo, portanto, um delineamento adequado para se examinar tendências de coeficientes de mortalidade ao longo do tempo.^{5,11,14}

No presente estudo, verificou-se que a tendência da mortalidade por doenças respiratórias selecionadas em idosos apresentou incremento real entre 1980 e 1998 no Estado de São Paulo, tendo-se controlado o efeito da mudança da composição etária no período por meio da padronização dos coeficientes. Porém, o aumento de tais indicadores apresentou-se assimétrico com relação ao sexo e grupos etários, observando-se maior elevação anual entre a população masculina e nos mais idosos. As doenças respiratórias destacaram-se como causa importante de óbito entre os idosos, principalmente naqueles nas faixas de idade mais elevadas, corroborando com os achados de outros autores.^{6,7,19}

De modo geral, os coeficientes de mortalidade por

doenças respiratórias segundo diagnósticos selecionados nas faixas etárias estudadas têm magnitudes diferentes entre os sexos, mas comportamento parecido no que se refere à tendência ao longo do período.

Os picos de mortalidade observados nas Figuras 1 e 2, nos anos de 1988, 1990 e 1994/95 não puderam ser explicados a partir do presente estudo. Algumas hipóteses podem ser levantadas para posterior averiguação, entre elas a maior circulação de cepas virulentas, circulação de outros agentes etiológicos e fatores climáticos.

A redução dos coeficientes de mortalidade após a intervenção vacinal pode ter decorrido da diminuição dos casos após a vacinação ou da incidência de casos mais graves, da maior sensibilidade dos serviços para o diagnóstico precoce de quadros pulmonares graves ou da melhoria de tratamentos específicos administrados.

Na avaliação do impacto da vacinação contra influenza, deve-se considerar, ainda, que vírus e bactérias de várias etiologias podem estar envolvidos nos quadros respiratórios que levam à internação e morte do idoso,^{2,3} particularmente em estações secas e frias, em diversas partes do mundo.¹

Observa-se que os coeficientes de mortalidade foram menores no ano de 2000, para ambos os sexos no Estado. A vacinação anual repetida está associada com maiores níveis de proteção imunológica e redução na mortalidade comparada à primeira imunização.^{1,2} Mesmo considerando a baixa resposta imunológica dos idosos à vacinação, em estudo prospectivo realizado na Holanda, Govaert et al⁸ (1994) verificaram que a vacina pode reduzir pela metade a influenza clínica e sorológica em idosos não institucionalizados.

Tabela 2 - Modelos de regressão e intervalos de confiança dos coeficientes de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas, segundo sexo e faixas etárias no estado de São Paulo.

| Grupos etários | Modelo | IC | | IC | |
|------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | | Y Estimado, 1999 | Y Observado, 1999 | Y Estimado, 2000 | Y Observado, 2000 |
| Masculino | | | | | |
| 60-64 | $Y = 1,70 + 0,03.X - 0,005.X^2$ | 1,42-1,56 | 1,60 | 1,34-1,49 | 1,59 |
| 65-69 | $Y = 2,96 + 0,08.X - 0,007.X^2$ | 2,80-3,21 | 2,84 | 2,71-3,15 | 2,73 |
| 70-74 | $Y = 5,36 + 0,14.X - 0,011.X^2$ | 5,31-6,05 | 5,39 | 5,20-5,99 | 4,79 |
| 75-79 | $Y = 9,56 + 0,26.X - 0,029.X^2$ | 8,88-9,68 | 10,24 | 8,50-9,37 | 8,66 |
| 80 e mais | $Y = 21,29 + 0,68.X - 0,039.X^2$ | 22,39-26,16 | 23,74 | 22,11-26,18 | 20,52 |
| 60 e mais | $Y = 5,08 + 0,13.X - 0,012.X^2$ | 4,88-5,62 | 5,29 | 4,74-5,53 | 4,72 |
| Feminino | | | | | |
| 60-64 | $Y = 0,79 + 0,02.X - 0,001.X^2$ | 0,82-0,94 | 0,85 | 0,81-0,94 | 0,80 |
| 65-69 | $Y = 1,35 + 0,04.X - 0,002.X^2$ | 1,41-1,67 | 1,50 | 1,39-1,68 | 1,30 |
| 70-74 | $Y = 2,68 + 0,07.X - 0,003.X^2$ | 2,87-3,24 | 2,76 | 2,85-3,25 | 2,27 |
| 75-79 | $Y = 5,05 + 0,10.X - 0,007.X^2$ | 4,98-5,76 | 5,30 | 4,89-5,74 | 4,45 |
| 80 e mais | $Y = 14,43 + 0,43.X - 0,017.X^2$ | 15,64-18,42 | 16,42 | 15,60-18,60 | 14,13 |
| 60 e mais | $y = 3,18 + 0,08.X - 0,004.X^2$ | 3,34-3,89 | 3,49 | 3,31-3,90 | 2,99 |

Nota: X = (ano - 1989)

Nichol et al¹⁶ (1994), em estudo de coorte nos Estados Unidos entre 1990 e 1993, com 25 mil indivíduos de mais de 65 anos, observaram impacto na prevenção de hospitalizações por pneumonia e influenza (48% a 57%) e por todas as condições respiratórias agudas e crônicas (27% a 39%). A partir de meta-análise, Gross et al⁹ (1995) confirmaram a redução em enfermidades respiratórias, hospitalizações e morte após vacinação de idosos institucionalizados.

Os resultados do presente estudo também apontam para a redução da mortalidade por doenças respiratórias selecionadas, variando segundo sexo e grupos etários. No entanto, vários fatores devem ser considerados na avaliação do efeito protetor da vacina contra influenza, como a imunogenicidade da mesma, a concordância entre a combinação antigênica da vacina e as cepas virais circulantes,^{8,9} a pre-

valência de enfermidade crônica na comunidade e exposições prévias ao vírus Influenza. Tais fatores variam nas diferentes estações, bem como em regiões distintas.

Salvo tais considerações, é provável que os investimentos feitos na área da saúde no que se refere à proteção específica contra influenza na população idosa no Estado de São Paulo, estejam se refletindo positivamente na saúde desse segmento populacional.

Buscou-se uma visão geral do comportamento da mortalidade por doenças respiratórias em idosos nas últimas décadas. A continuidade da avaliação dessa tendência nos próximos anos poderá apresentar indícios mais consistentes sobre o impacto das campanhas vacinais seguidas e com boas coberturas na população idosa do País.

REFERÊNCIAS

- Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. *Lancet* 1995;346:591-5.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49(RR-3):1-38.
- Chien JW, Johnson JL. Viral pneumonias. Epidemic respiratory viruses. *Postgrad Med* 2000;107:41-52.
- Dodet B. Immunity in the elderly. *Vaccine* 2000;18:1565.
- França Júnior I, Monteiro CA. Estudo da tendência secular de indicadores de saúde como estratégia de investigação epidemiológica. *Rev Saúde Pública* 2000;34 Supl 6:57.
- Francisco PMSB, Donalísio MRC, Latorre MRDO. Tendência da mortalidade por doenças respiratórias em idosos do Estado de São Paulo, 1980 a 1998. *Rev Saúde Pública* 2003;37:191-6.
- Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Pietra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499-505.
- Govaert TME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus J A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals - A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-5.
- 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. *Ann Intern Med* 1995;123:517-28.
- Kaiser L, Couch RB, Galasso GJ, Glezen WP, Webster RG, Wright PF, Hayden FG. First international symposium on influenza and other respiratory viruses: summary and overview. *Antiviral Res* 1999;42:149-76.
- Latorre MRDO. A mortalidade por câncer de estômago no Brasil: análise do período de 1977 a 1989. *Cad Saúde Pública* 1997;13 Supl 1:67-78.
- Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2001;4:145-52.
- Laurenti R, Mello Jorge MHP, Lebrão ML, Gotlieb, SL. Estatísticas de saúde. São Paulo: EPU; 1987.
- Morgenstern, H. Ecologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S. 2nd ed. *Modern epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
- Neter J, Wasserman W, Kutner MH. Polynomial regression. In: Neter J, Wasserman W, Kutner MH. *Applied linear statistical models*. Boston: Irwin; 1990. p. 315-41.
- Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
- Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.

18. Paes NA, Albuquerque MEE. Avaliação da qualidade dos dados populacionais e cobertura de registros de óbitos para as regiões brasileiras. *Rev Saúde Pública* 1999;33:33-43.
19. Ruiz T. Estudo da mortalidade e dos seus preditores na população idosa do município de Botucatu, SP [tese de doutorado]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp; 1996.
20. Secretaria da Saúde. Centro de Vigilância Sanitária. Campanha Nacional de Vacinação para o Idoso. São Paulo; 1999. [Informe Técnico]
21. Simonsen L, Schonberger LB, Stroup DF, Arden NH, Cox, NJ. The impact of influenza on mortality in the USA. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG. Options for the control of influenza III. Amsterdam: Elsevier Science; 1996.
22. Upshur REG, Knight K, Goel V. Time-series analysis of the relation between influenza virus and hospital admissions of the elderly in Ontario, Canada, for pneumonia, chronic lung disease, and congestive heart failure. *Am J Epidemiol* 1999;149:85-92.