







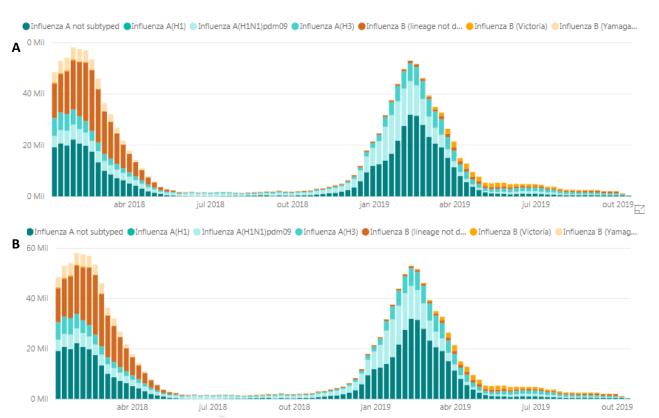
Informe de Vigilância da Influenza/RS - Semana epidemiológica 41/2019 (até 12/10)

A vigilância da Influenza é realizada por meio de notificação e investigação de casos de internações hospitalares por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), caracterizada por um quadro de febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta E com dificuldade respiratória (dispneia) ou saturação de oxigênio < 95% em ar ambiente, ou desconforto respiratório. Óbito por SRAG deve ser notificado independente de internação.

CENÁRIO MUNDIAL

Comparando a circulação de Influenza no mundo (Figura 1A) com a na América do Sul (Figura 1B), no período de 2018 a 2019, observam-se as diferenças de sazonalidade. Em 2019, o Influenza A não subtipado foi inicialmente o predominante, e, no final de abril, o vírus Influenza B aumenta a sua positividade no cenário mundial. Na América do Sul (Figura 1B), na temporada passada destaca-se o predomínio do Influenza A(H1N1) com subsequente aumento do Influenza B no final da sazonalidade. A circulação em 2019 iniciou com predominio de Influenza A(H1N1), com posterior aumento de Influenza A não subtipado e Influenza B (Figura 1B). Observa-se atualmente predomínio de Influenza B.

Figura 1 Histograma comparativo da circulação de Influenza no mundo (1A) com América do Sul (1B) no período de 2018 a 13/10/2019



Fonte: who.int/flunet, acesso em 15/10/2019.









PERFIL DOS CASOS DE SRAG HOSPITALIZADOS

No Rio Grande do Sul, até a Semana Epidemiológica (SE)41, foram notificados 3.106 casos de SRAG. Foram processadas 2.850 amostras (91,75%), destas 14,2% (405/2.850) foram classificadas como SRAG por Influenza e 20,8% (594/2.850) como SRAG por outros vírus respiratórios. Dentre os casos de Influenza, 71,1% (288/405) confirmaram para Influenza A(H1N1), 21,5% (87/405) para Influenza A(H3N2), 4,4% (18/405) para Influenza B e 3,0% (12/405) para Influenza A não subtipado (Figura 2).

No Brasil, a positividade para Influenza entre as amostras processadas até a SE 32* foi de 21,5%.O predomínio do subtipo é o Influenza A(H1N1) com 53,1% de positividade, seguido do Influenza A não subtipado com 26,4%, Influenza A(H3N2) com 12,4% e Influenza B com 8,0%. Nos primeiros meses do ano a maior intensidade de circulação do vírus Influenza no país foi registrada no estado do Amazonas. Os estados com maior positividade de Influenza em ordem crescente são: São Paulo, Paraná, Bahia, Mato Grosso do Sul e Amazonas.

Figura 2 Número de casos e óbitos segundo a classificação final dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave e vírus respiratórios identificados, 2019, RS

Classificação final	CASOS	ÓBITOS
Influenza	405	63
Influenza A (H1N1)	288	49
Influenza A (H3N2)	<i>87</i>	11
Influenza A não subtipado	12	1
Influenza B	18	2
outros vírus	594	18
Vírus sincicial respiratório (VSR)	478	12
Adenovírus	63	4
Parainfluenza	53	2
Sem identificação viral	1850	221
Outro agente etiológico	1	0
Em investigação	256	3
Notificados	3106	305

Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019.

A distribuição dos casos notificados de SRAG é apresentada na figura 3, onde observa-se uma positividade para Influenza a partir da semana epidemiológica três. Foi um caso de Influenza B notificado pelo município de Ribeirão Preto, São Paulo, residente em Santa Rosa-RS, que, evoluiu para óbito. (Figura 3)

O primeiro caso de Influenza com infecção dentro do território estadual foi de Influenza não subtipável. Esta amostra foi encaminhada ao laboratório de referência Nacional e foi confirmada para Influenza A(H1N1).

^{*} Última atualização do Ministério da Saúde referente a SE 32



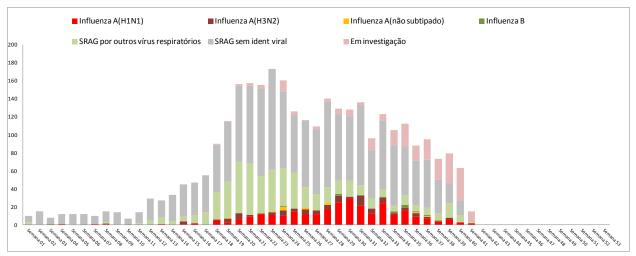






A figura 3 descreve o aumento das notificações a partir da semana epidemiológica 12 o que aponta para uma maior sensibilidade da vigilância neste período de início da sazonalidade.

Figura 3 Distribuição dos casos notificados de SRAG segundo a classificação final por semana epidemiológica de início dos sintomas, 2019, RS



Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019.

Observa-se a partir da SE 18, uma tendência de aumento de influenza A(H1N1) confirmando a previsão para 2019, a qual era de predomínio deste subtipo, seguido do vírus influenza A(H3N2) (Figuras 3 e 4), como ocorreu na América do Norte durante sua sazonalidade. No Brasil o predomínio também é de influenza A(H1N1), com 53,1% de positividade na SE 32.

A circulação do vírus influenza apresenta uma tendência de redução nas últimas semanas, perfil esperado para esta época do ano (Figura 4).

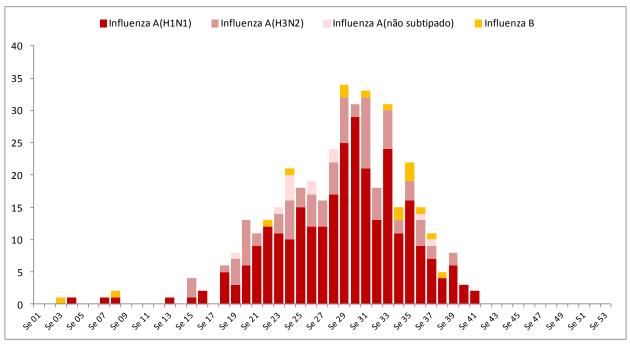








Figura 4 Distribuição dos casos confirmados de SRAG por Influenza segundo a semana epidemiológica de início dos sintomas, 2019, RS



Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019.

Após o ano pandêmico em 2009, o Influenza A(H1N1) circulou com maior frequência nos anos 2012 e 2013. Nos dois anos seguintes, 2014 e 2015, o vírus Influenza predominante foi o Influenza A(H3N2).

Em 2016, novamente, o Influenza A(H1N1) volta a ser o principal agente da temporada. A circulação de Influenza em 2016 ocorreu antes do período de sazonalidade. Em 2017, o predomínio, entre os vírus Influenza, foi o A(H3N2) que ultrapassou o padrão de circulação dos anos de 2014 e 2015. Em 2018 o predomínio foi de influenza A(H1N1) (Figura 5).

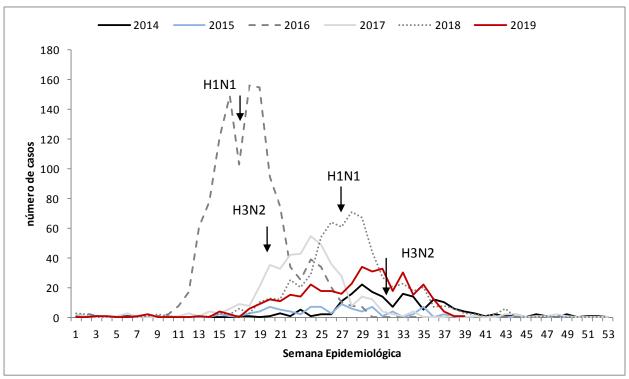








Figura 5 Número de casos de influenza por semana epidemiológica de início dos sintomas, 2014-2019, RS



Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019.

Até o momento, os casos confirmados de Influenza ocorreram em 107 municípios do Estado. A Região Metropolitana se destaca com positividade de 47,9% do total de casos. Destacam-se também os municípios de Canoas (6,7%), seguido por Passo Fundo com 4,7% dos casos positivos para Influenza (Figuras 6A e 6B).









Figura 6A Número de casos e óbitos por Influenza segundo município de residência,2019,RS

	SRAG Influenza por subtipo									
		C	asos				Dbitos			
Municípios/CRS	H1N1	H3N2	A não subtipado	Flu B	H1N1	H3N2	A não subtipado	Flu B	Total casos	Total óbitos
1ª	34	17	1	3	10	4	0	0	55	14
Barão	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Canoas	14	10	1	2	5	3	0	0	27	8
Dois Irmãos	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Igrejinha	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0
Ivoti	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Morro Reuter	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nova Santa Rita	1	1	0	0	1	0	0	0	2	1
Nova Hartz	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Novo Hamburgo	2	1	0	0	0	0	0	0	3	0
Parobé	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
São Francisco de Paula	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
São Leopoldo	1	2	0	1	1	0	0	0	4	1
Sapiranga	2	1	0	0	0	1	0	0	3	1
Sapucaia do Sul	4	0	0	0	0	0	0	0	4	0
Três Coroas	3	0	0	0	2	0	0	0	3	2
2ª	104	51	4	7	14	4	1	0	166	19
Alvorada	6	6	0	0	0	0	0	0	12	0
Barra do Ribeiro	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1
Butiá	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Cachoeirinha	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0
Camaquã	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0
Charqueadas	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0
Eldorado do Sul	0	2	0	1	0	0	0	0	3	0
Glorinha	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Gravataí	3	1	0	1	0	0	0	0	5	0
Guaíba	3	1	0	0	1	0	0	0	4	1
Porto Alegre	82	34	3	5	13	2	1	0	124	16
São Jerônimo	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Viamão	5	3	0	0	0	1	0	0	8	1
3 <u>a</u>	17	1	0	0	2	1	0	0	18	3
Canguçu	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Capão do Leão	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Pelotas	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Rio Grande	4	1	0	0	0	1	0	0	5	1
Santa Vitória do Palmar	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
São Lourenço do Sul	7	0	0	0	1	0	0	0	7	1
4 ª	5	0	0	1	2	0	0	0	6	2
Cacequi	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
São Sepé	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Santa Maria	3	0	0	1	1	0	0	0	4	1
5 <u>a</u>	28	5	6	2	3	1	0	0	41	4
Caxias do Sul	10	1	1	0	1	0	0	0	12	1
Carlos Barbosa	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Bento Gonçalves	3	1	5	0	0	0	0	0	9	0
Canela Fagundos Varela	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Fagundes Varela	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Farroupilha	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Flores da Cunha	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Garibalde	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Gramado	1	1	0	2	0	1	0	0	4	1
São Marcos	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Nova Araçá	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nova Prata	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Picada Café	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Pinhal da Serra	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Vacaria	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Veranópolis	0 188	74	0 11	0 13	0 31	0 10	0 1	0	1	0 42
Subtotal RS	188	/4	17	13	31	10	1	U	286	42

Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019.









Figura 6B Número de casos e óbitos por Influenza segundo município de residência, 2019,RS

SRAG Influenza por subtipo Casos Óbitos										
Municípios/CRS	H1N1	H3N2	A não subtipado	Flu B	H1N1	H3N2	A não subtipado	Flu B	Total casos	Total óbitos
6 <u>a</u>	34	3	0	0	4	0	0	0	37	4
Arvorezinha	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Carazinho	7	0	0	0	1	0	0	0	7	1
Gentil	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Ibiaçá	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Marau	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Não-me-Toque	4	0	0	0	1	0	0	0	4	1
Passo Fundo	17	2	0	0	2	0	0	0	19	2
Tapejara	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Vila Maria	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
7ª	5	3	0	1	0	1	0	1	9	2
Bagé	2	1	0	1	0	0	0	1	4	1
Dom Pedrito	3	1	0	0	0	0	0	0	4	0
Hulha Negra	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1
8ª	2	0	ō	0	1	Ō	0	0	2	1
Arroio do Tigre	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Caçapava do Sul	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Caçapava do Sui	4	0	0	0	0	0	0	0	4	0
Cruz Alta	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Salto do Jacuí	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
10ª	7	1	0	1	2	0	0	0	9	2
Alegrete	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
São Gabriel	6	1	0	1	1	0	0	0	8	1
11ª	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nonoai	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
12ª	11	0	0	1	3	0	0	0	12	3
Entre-Ijuís	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Roque Gonzales	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Santo Ângelo	6	0	0	1	2	0	0	0	7	2
São Luiz Gonzaga	2	0	0	0	1	0	0	0	2	1
Ubiretama	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
13ª	10	1	0	0	1	0	0	0	11	1
Rio Pardo	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Santa Cruz do Sul	5	0	0	0	0	0	0	0	5	0
Pantano Grande	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Passo do Sobrado	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Vale do Sol	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Venâncio Aires	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
14ª	4	1	0	1	1	0	0	1	6	2
Alecrim	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Giruá										
São Paulo das Missões	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Santa Rosa	0	1	0	1	0	0	0	1	2	1
Três de Maio	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
153	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
São José das Missões	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Sarandi	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
16ª	4	1	0	0	0	0	0	0	5	0
Arroio do Meio	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Bom Retiro do Sul	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Capitão	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Teutônia	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
17ª	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Panambi	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
18ª	10	2	0	1	3	0	0	1	13	4
Arroio do Sal	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Capão da Canoa	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Imbé	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Palmares do Sul	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Osório	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Torres	1	0	0	1	1	0	0	1	2	2
Tramandaí	5	0	0	0	1	0	0	0	5	1
Três cachoeiras	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
19ª	5	1	1	0	1	0	0	0	7	1
Frederico Westphalen	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Planalto	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Tenente Portela	2	1	0	0	0	0	0	0	3	0
Três Passos	288	0 87	0 12	0 18	1 48	0 11	0 1	0 3	405	63

Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019.







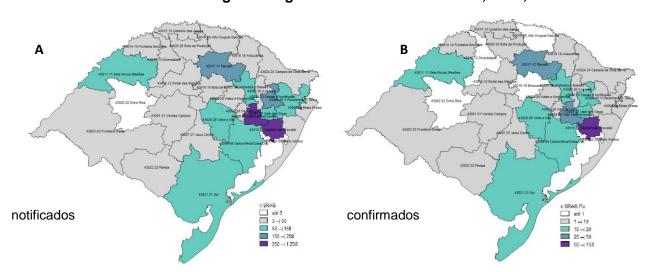


Todas as regiões de saúde notificaram casos de SRAG, sendo que uma delas notificou somente três casos (região em branco). Em 18 regiões de saúde as notificações variaram de 04 a 50 casos (regiões em cinza) (Figura 7A). Considerando a definição de SRAG, é possível supor que regiões com poucas notificações seja pela não captação do caso e não por ele não ter ocorrido.

Foram confirmados casos de Influenza em todas as regiões de saúde. A região 10 Capital/Vale Gravataí foi a com maior número de casos (153 positivos), seguida pela região Vale Caí/Metropolitana (34 casos positivos). Em quatro regiões (regiões em branco) identificou-se de 1 caso positivo para influenza e 16 regiões (regiões em cinza) identificaram de 2 a 10 casos de Influenza (Figura 7B).

Observa-se na figura 7 que as regiões que mais notificam são as que mais identificam o vírus influenza, como é de se esperar. É preciso sensibilizar a notificação de SRAG de forma intensa em algumas regiões de saúde.

Figura 7 Casos notificados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e casos confirmados de Influenza segundo região de Saúde de residência, 2019, RS



Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019.

Ao comparar-se o número de casos e óbitos com o mesmo período de 2018, observa-se que, este ano o número de casos foi reduzido em 35,7 % e os óbitos reduziram 35,1% (Figura 8).









Figura 8 Número de casos e óbitos por Influenza até a semana epidemiológica 39, 2018-2019, RS

Ting a subting de Influence	SE 41	L_2018	SE 41_2019		
Tipo e subtipo de Influenza	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos	
Influenza A (H1N1)	299	62	288	49	
Influenza A (H3N2)	211	23	87	11	
Influenza A não subtipado	42	6	12	1	
Influenza B	78	6	18	2	
TOTAL	630	97	405	63	

Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019.

A mediana da idade entre os casos confirmados foi 38 anos, variando de 2 dias a 97 anos, enquanto a nacional foi de 30 anos (boletim da SE 32*). Em relação aos óbitos, a mediana foi de 66 anos, variando de 3 meses a 87 anos, enquanto que a mediana nacional foi de 51 anos(boletim da SE 32*). Os casos e óbitos por Influenza, discriminados por faixa etária estão descritos na Figura 9.

O coeficiente de incidência entre os SRAG, está em 3,56/100.000 habitantes, o coeficiente de mortalidade (CM) está em 0,4/100.000 habitantes, a mesma do CM nacional, o qual na SE 32 foi de 0,55/100.000. A letalidade no Estado está em 15,6%.

Figura 9 Número de casos de influenza segundo faixa etária, 2019, RS

Fx Etária	Influenza					
FX Ltaila	casos	óbitos				
< 6 meses	26	2				
6 a 11 meses	41	1				
1 a 4 anos	51	2				
5 a 9 anos	20	0				
10 a 14 anos	7	0				
15 a 19 anos	6	0				
20 a 29 anos	22	0				
30 a 39 anos	34	2				
40 a 49 anos	30	5				
50 a 59 anos	51	18				
>= 60 anos	117	33				
Total	405	63				

Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019

A maioria dos casos confirmados para Influenza apresentavam pelo menos um fator de risco (74,3%). A condição de risco mais frequente foi ter pelo menos uma comorbidade (38,3%), seguida de por ter menos de 6 anos (31,6%). A utilização de antiviral entre os casos ocorreu









em 70,1% e de forma oportuna em 36,5%. Foram vacinados oitenta e dois casos em 2019 (Figura 10).

Em relação aos óbitos, 87,3% apresentavam pelo menos um fator de risco. A condição de risco mais frequente foi ter pelo menos uma comorbidade (66,7%), seguida de ter mais de 60 anos (52,4%). Entre as comorbidades, as mais frequente foram doença cardiovascular crônica e diabetes mellitus. A maioria dos casos que evoluíram para óbito fizeram uso do Oseltamivir (66,7%), no entanto apenas 30,2% usou oportunamente o medicamento. Doze óbitos foram considerados vacinados contra influenza (Figura 10).

Figura 10 Casos e Óbitos de SRAG Confirmados para Influenza segundo fator de risco, situação vacinal, uso de antiviral, internação em Unidade de Terapia Intensiva, 2019, RS

	Confirmados para Influenza						
Descrição		(N=405)	Óbitos (N=63)				
	Nº	%	Nº	%			
Com pelo menos 1 Fator de Risco	301	74,3	55	87,3			
Adulto ≥60 anos	117	28,9	33	52,4			
Criança < 6 anos	128	31,6	5	7,9			
Gestante	8	2,0	0	0,0			
Indígena	1	0,2	1	1,6			
Puérpera (até 42 dias do parto)	1	0,2	0	0,0			
Comorbidade	155	38,3	42	66,7			
Frequencia das comorbidades							
Pneumopatias crônicas	38	9,4	10	15,9			
Doença cardiovascular crônica	65	16,0	24	38,1			
Diabetes mellitus	46	11,4	16	25,4			
Obesidade	16	4,0	5	7,9			
Imunodeficiência/Imunodepressão	35	8,6	9	14,3			
Doença neurológica crônica	22	5,4	4	6,3			
Doença renal crônica	15	3,7	4	6,3			
Doença hepática crônica	9	2,2	2	3,2			
Doença Hematológica crônica	10	2,5	2	3,2			
Síndrome de Down	1	0,2	0	0,0			
Dados clínicos e de atendimento							
Que utilizaram antiviral	284	70,1	42	66,7			
Que utilizaram antiviral oportuno*	148	36,5	19	30,2			
Considerados vacinados em 2019**	82	20,2	12	19,0			
Internados em UTI	132	32,6	52	82,5			

^{*} Antiviral oportuno = administrado até 48 horas após o início dos sintomas

Fonte: Sivep-gripe, download de 14/10/2019

^{**} Vacinado se recebeu 1 dose de vacina,em 15 ou mais dias antes do início dos sintomas







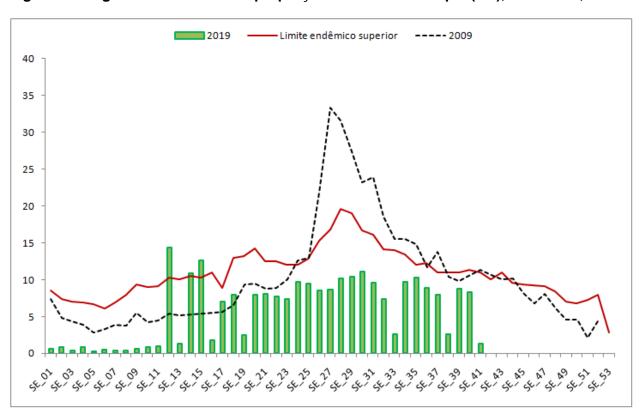


PERFIL DOS CASOS DE SÍNDROME GRIPAL (SG) DAS UNIDADES SENTINELAS (US)

A rede de US é composta por serviços de saúde definidos a partir do critério populacional descrito na Portaria do Ministério da Saúde de número 183 de 30 de janeiro de 2014. Os municípios que compõe esta rede são: Porto Alegre, Canoas, Caxias do Sul, Pelotas e Uruguaiana. O objetivo principal das US(s) é acompanhar o perfil de ocorrência de SG e coletar amostra destes casos para envio ao Lacen e, após à rede Mundial de Vigilância de Influenza, fornecendo o perfil epidemiológico local com a finalidade de subsidiar a composição da vacina anual do Hemisfério Sul.

O padrão de ocorrência da SG é acompanhado através da proporção de SG em relação a outras causas de atendimentos nas US. No diagrama de controle observa-se que em três semanas a proporção de SG ficou acima do limite endêmico esperado, mas nas semanas seguintes mantiveram-se dentro do padrão esperado (Figura 11).

Figura 11 Diagrama de controle da proporção de Síndrome Gripal (SG), 2012-2019, RS



Fonte: Sivep-gripe, acesso em 15/10/2019

Até o momento (SE 41) foram coletadas 574 amostras das 1155 preconizadas (49,7%). Destas, 99 casos de SG foram positivos para influenza (42 H1N1, 33 H3N2, 13 B, 2 A não subtipado) e nove casos de outros vírus respiratórios (06 VRS, 03 Parainfluenza), totalizando 20,7% de positividade para os vírus respiratórios pesquisados (Figura 12).

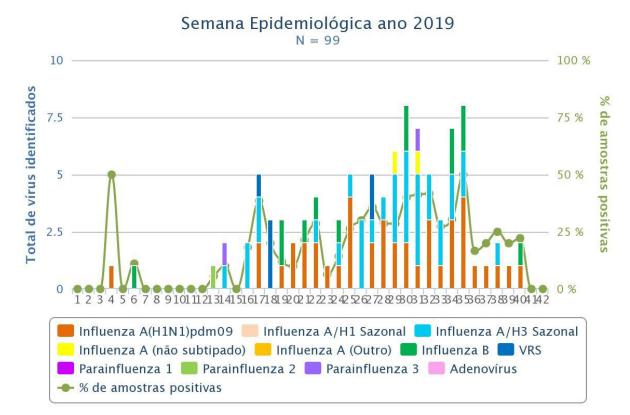








Figura 12 Distribuição dos vírus respiratórios nos casos de Síndrome Gripal segundo semana epidemiológica de início dos sintomas, 2019, RS



Fonte: Sivep-gripe, acesso em 15/10/2019

Ressalta-se que as US realizaram um número de coletas muito abaixo do preconizado (5 coletas por semana), prejudicando a avaliação do perfil de circulação dos vírus respiratórios para os casos de síndrome gripal.









Referências Bibliográficas

- 1. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico-Influenza. Semana Epidemiológica 22.Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- 2. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias Guia de Bolso. 8ª ed. Brasília: MS, 2010. 448 p.
- 3.VACCINES against influenza WHO position paper November 2012.Weekly Epidemiological Record, Genebra, v. 87, n. 47, p. 461-476, 2012.
- 4. WORLD HEALTH ORGANIZATION.Influenza surveillance outputs. Disponível em: www.who.int/influenza/resources/charts/en/, acesso em 11 jun 2019.
- 5. MICHIELS, B.; GOVAERTS, F.; REMMEN, R.; VERMEIRE, E.; COENEN, S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. Vaccine, Amsterdam, v.29, n.49, p.9159-9170, 2011
- 6. TRICCO, A.C.; CHIT, A.; SOOBIAH, C.; HALLET, D.; MEIER, G.; CHEN, M.H.; TASHKANDI, M.; BAUCH, C.T.; LOEB, M. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine, Londres, doi: 10.1186/1741-7015-11-153, 2013.