

# DOSSIÊ DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

## **Vacina trivalente de alta dosagem contra influenza em idosos com 80 anos de idade ou mais**

### Autores:

- Johnny Martins<sup>1</sup> ([johnny.martins@iqvia.com](mailto:johnny.martins@iqvia.com))
- Mariana Ribeiro da Silva<sup>1</sup> ([mariana.ribeirodasilva@iqvia.com](mailto:mariana.ribeirodasilva@iqvia.com))
- Larissa Faia<sup>1</sup> ([larissa.fuia@iqvia.com](mailto:larissa.fuia@iqvia.com))
- Livia Pires de Lemos<sup>1</sup> ([livia.lemos@iqvia.com](mailto:livia.lemos@iqvia.com))

### Revisores:

- Sarah Watanabe<sup>2</sup>, ([sarah.watanabe@sanofi.com](mailto:sarah.watanabe@sanofi.com))
- Juliana Santoro<sup>2</sup>, ([juliana.santoro@sanofi.com](mailto:juliana.santoro@sanofi.com))
- Eric Guimarães<sup>2</sup> ([eric.guimaraes@sanofi.com](mailto:eric.guimaraes@sanofi.com))

### Filiação:

<sup>1</sup> IQVIA Solutions do Brasil;

<sup>2</sup> Sanofi Medley Farmacêutica Ltda

---

# DOSSIÊ DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

## **Vacina trivalente de alta dosagem contra influenza em idosos com 80 anos de idade ou mais**

São Paulo, 2 de julho de 2024

---

---

## FICHA CATALOGRÁFICA

Martins, Johnny

Vacina trivalente de alta dosagem contra influenza em idosos com 80 anos de idade ou mais / Johnny Martins, Mariana Ribeiro da Silva, Larissa Faia e Livia Pires de Lemos

Nº de folhas: 107

Parecer-Técnico Científico - IQVIA SOLUTIONS DO BRASIL LTDA

1. Influenza. 2. Vacina de alta dosagem. 3. Idosos.

I. Ribeiro da Silva, Mariana. II Faia, Larissa. III. Pires de Lemos, Livia. IV. IQVIA SOLUTIONS DO BRASIL LTDA. V. Vacina trivalente de alta dosagem contra influenza em idosos com 80 anos de idade ou mais

---

# SUMÁRIO

<b>FICHA CATALOGRÁFICA</b> .....	<b>3</b>
<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>7</b>
<b>RESUMO EXECUTIVO</b> .....	<b>8</b>
<b>FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1. Características da Doença.....	12
1.2. Idosos e a suscetibilidade à infecção por influenza.....	15
1.2.1. As complicações da influenza em idosos são frequentes e graves .....	16
1.2.2. Complicações respiratórias.....	17
1.2.3. Complicações cardiovasculares .....	18
1.2.4. Complicações diabéticas .....	18
1.2.5. Complicações neurológicas .....	19
1.2.6. Complicações renais.....	19
1.2.7. Descondicionamento - Declínio funcional em atividades e vida diária.....	19
1.3. Epidemiologia.....	20
1.4. Prevenção contra influenza em idosos.....	25
1.5. Guias de prática clínica e recomendações quanto à vacina de alta dosagem contra influenza para idosos.....	25
1.6. Carga da doença.....	26
1.6.1. Custos diretos e indiretos com influenza e complicações .....	26
1.6.2. O impacto da morte precoce de idosos na renda familiar .....	28
1.6.3. Desafios para o sistema de saúde e proposta de incorporação da vacina trivalente de alta dosagem contra influenza para idosos.....	29
Propõe-se a incorporação da vacina trivalente de alta dosagem contra influenza ao Calendário Nacional de Vacinação para pessoas com 80 anos de idade ou mais. ....	34
<b>2. INFORMAÇÕES SOBRE A TECNOLOGIA</b> .....	<b>35</b>
2.1. Indicações e contraindicações.....	35
2.1.1. Indicação em bula do produto.....	35
2.1.2. Indicação proposta para incorporação .....	35
2.1.3. Contraindicações e precauções.....	35
2.2. Características farmacológicas.....	36
2.3. Custo de aquisição .....	36
<b>3. EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA VACINA DE ALTA DOSAGEM CONTRA INFLUENZA EM IDOSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA</b> .....	<b>37</b>
3.1. Objetivo .....	37
3.2. Método .....	37
3.3. Critérios de elegibilidade.....	38
3.4. Seleção dos estudos e extração de dados .....	39
3.5. Qualidade metodológica e certeza de evidência .....	39
3.6. Resultados .....	39
3.7. Estudos incluídos e sumarização dos resultados.....	40
3.8. Desfechos analisados nos estudos incluídos .....	46
3.9. Avaliação da qualidade metodológica e da certeza de evidência .....	50
3.9.1. AMSTAR-2.....	50
3.9.2. RoB 2 (estudos clínicos randomizados) .....	51
3.9.3. ROBINS-I (estudos não randomizados) .....	51
3.9.4. GRADE (certeza de evidência).....	53
3.10. Evidência adicional – avaliações econômicas.....	55
3.11. Discussão das evidências encontradas.....	58
<b>5 Avaliação por agências internacionais de ats</b> .....	<b>60</b>
<b>6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE</b> .....	<b>62</b>
<b>7 Referências</b> .....	<b>84</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>90</b>
Lista dos estudos excluídos e razões de exclusão.....	90
Descrição sumarizada de todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática de literatura .....	91
Resultados de custo-utilidade por cenário.....	99
Resultados de impacto orçamentário por cenário .....	105

---

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Práticas Clínicas e Recomendações para a vacina de alta dosagem contra influenza para idosos .....	26
<b>Tabela 2.</b> Número de domicílios e moradores segundo algumas categorias dos domicílios (Brasil, 2019) .....	28
<b>Tabela 3.</b> Composição da renda do idoso segundo o tipo de domicílio (Brasil, 2019) .....	28
<b>Tabela 4.</b> Composição da força de trabalho dos domicílios com idosos (Brasil, 2019) .....	29
<b>Tabela 5.</b> Preço CMED e preço oferecido para a aquisição.....	36
<b>Tabela 6.</b> Critérios de inclusão/exclusão para preparar a revisão sistemática segundo o acrônimo PICOS .....	37
<b>Tabela 7.</b> Estratégias de busca para as diferentes bases de dados .....	38
<b>Tabela 8.</b> Detalhamento dos ECR incluídos.....	42
<b>Tabela 9.</b> Detalhamento dos estudos observacionais selecionados .....	44
<b>Tabela 10.</b> Detalhamento das RSL incluídas .....	45
<b>Tabela 11.</b> ILI provável ou confirmada, vacina de alta dosagem vs. vacina dosagem padrão, rVE (%) .....	46
<b>Tabela 12.</b> RSL que avaliaram o desfecho de ILI provável ou confirmada .....	46
<b>Tabela 13.</b> Admissões hospitalares/visitas à emergência relacionadas à influenza, (rVE, %).....	47
<b>Tabela 14.</b> RSL que avaliaram o desfecho de admissões hospitalares/visitas à emergência relacionadas à influenza .....	47
<b>Tabela 15.</b> Admissões hospitalares por influenza ou pneumonia combinadas, (rVE, %).....	47
<b>Tabela 16.</b> Admissões hospitalares por eventos cardiorrespiratórios, (rVE, %).....	48
<b>Tabela 17.</b> Admissões hospitalares respiratórias, (rVE, %) .....	48
<b>Tabela 18.</b> Admissões hospitalares por todas as causas (rVE, %).....	48
<b>Tabela 19.</b> Consultas ambulatoriais relacionadas a influenza, rVE (%) .....	49
<b>Tabela 20.</b> Mortalidade, vacina de alta dosagem vs. Dosagem padrão, rVE (%) .....	49
<b>Tabela 21.</b> Certeza da evidência a partir da análise com a ferramenta GRADE.....	53
<b>Tabela 22.</b> Detalhamento dos Estudos Econômicos .....	56
<b>Tabela 23.</b> Resumo das recomendações internacionais por agências de ATS .....	60
<b>Tabela 24.</b> Resumo das características do modelo econômico. ....	62
<b>Tabela 25.</b> Carga da doença em DALY no Brasil em 2019. ....	63
<b>Tabela 26.</b> Estimativa populacional segundo o IBGE seguindo diferentes métodos.....	64
<b>Tabela 27.</b> Estimativa de porcentagem de pessoas por idade segundo IBGE.....	64
<b>Tabela 28.</b> Estimativa populacional por idade simples a partir do Censo 2022. ....	65
<b>Tabela 29.</b> Estimativa populacional anual e cobertura vacinal estimada. ....	66
<b>Tabela 30.</b> Estimativa populacional e cobertura vacinal ajustadas. ....	66
<b>Tabela 31.</b> Hospitalizações e frequências de hospitalizações para o ano de 2019. ....	70
<b>Tabela 32.</b> rVE em hospitalizações possivelmente relacionados à influenza.....	71
<b>Tabela 33.</b> Custo de aquisição de vacinas considerados no modelo. ....	72
<b>Tabela 34.</b> Custos de hospitalizações para os eventos de interesse.....	72
<b>Tabela 35.</b> Custos adicionais no modelo.....	72
<b>Tabela 36.</b> Variáveis utilizadas nas análises de sensibilidade e suas distribuições. ....	73
<b>Tabela 37.</b> Desfechos clínicos estimados no modelo para hospitalizações por todas as causas. ....	74
<b>Tabela 38.</b> Custos resultantes do modelo de custo-efetividade .....	74
<b>Tabela 39.</b> Resultado da avaliação econômica de acordo com a RCUI.....	75
<b>Tabela 40.</b> Resultado da avaliação econômica por cenário. ....	76
<b>Tabela 41.</b> Resumo das características do modelo econômico. ....	77
<b>Tabela 42.</b> Estimativa populacional por idade simples a partir do Censo 2022. ....	77
<b>Tabela 43.</b> Estimativa populacional por idade simples a partir do Censo 2022. ....	78
<b>Tabela 44.</b> Variáveis utilizadas na análise de sensibilidade do impacto orçamentário. ....	79
<b>Tabela 45.</b> Desfechos clínicos populacionais estimados na análise de impacto orçamentário.....	80
<b>Tabela 46.</b> Impacto orçamentário anual e impacto orçamentário acumulado .....	80
<b>Tabela 47.</b> Resultado acumulado de impacto orçamentário por cenário alternativo. ....	81
<b>Tabela 48.</b> Sumarização das publicações excluídas por texto completo .....	90
<b>Tabela 49.</b> Desfechos clínicos estimados no modelo para definição ampla de influenza. ....	99
<b>Tabela 50.</b> Custos resultantes do modelo de custo-efetividade para definição ampla de influenza.....	99
<b>Tabela 51.</b> Resultado da avaliação econômica de acordo com a RCUI para definição ampla de influenza. ....	99
<b>Tabela 52.</b> Desfechos clínicos estimados no modelo para hospitalizações por doenças respiratórias.....	101
<b>Tabela 53.</b> Custos resultantes do modelo de custo-efetividade para hospitalizações por doenças respiratórias .....	101
<b>Tabela 54.</b> Resultado da avaliação econômica de acordo com a RCUI para hospitalizações por doenças respiratórias....	101
<b>Tabela 55.</b> Desfechos clínicos estimados no modelo para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias .....	103
<b>Tabela 56.</b> Custos resultantes do modelo de custo-efetividade para hospitalizações por doenças respiratórias .....	103
<b>Tabela 57.</b> Resultado da avaliação econômica de acordo com a RCUI para hospitalizações por por doenças cardiorrespiratórias.....	103
<b>Tabela 58.</b> Desfechos clínicos populacionais estimados na análise de impacto orçamentário para hospitalizações por influenza de definição ampla .....	105
<b>Tabela 59.</b> Impacto orçamentário anual e impacto orçamentário acumulado para hospitalizações por influenza de definição ampla.....	105
<b>Tabela 60.</b> Desfechos clínicos populacionais estimados na análise de impacto orçamentário para hospitalizações por doenças respiratórias .....	106
<b>Tabela 61.</b> Impacto orçamentário anual e impacto orçamentário acumulado para hospitalizações por doenças respiratórias .....	106

---

<b>Tabela 62.</b> Desfechos clínicos populacionais estimados na análise de impacto orçamentário para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias .....	107
<b>Tabela 63.</b> Impacto orçamentário anual e impacto orçamentário acumulado para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias .....	107

---

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura do vírus influenza.....	13
<b>Figura 2.</b> Possíveis desfechos relacionados com as infecções por influenza, podendo resultar em óbito.....	17
<b>Figura 3.</b> Principais doenças incidentes na população com idade a partir de 80 anos, ambos os sexos, Brasil: 2009 e 2019.....	20
<b>Figura 4.</b> Principais causas de óbito na população com idade com 80 anos de idade ou mais, ambos os sexos, Brasil: 2009 e 2019.....	21
<b>Figura 5.</b> Principais doenças incidentes na população com idade a partir de 80 anos, ambos os sexos, Global: 2009 e 2019.....	22
<b>Figura 6.</b> Principais causas de óbito na população com idade com 80 anos de idade ou mais, ambos os sexos, Global: 2009 e 2019.....	22
<b>Figura 7.</b> Incidência e mortalidade de SRAG nas últimas 8 semanas no Brasil (dezembro/23 - fevereiro/24).....	24
<b>Figura 8.</b> Eficácia relativa da vacina de alta dosagem em comparação a vacina de dosagem padrão contra influenza confirmada em idosos, considerando diferentes faixas etárias e comorbidades/condições de fragilidade, ao longo de mais de duas temporadas de gripe.....	31
<b>Figura 9.</b> Resultados da metanálise de eficácia relativa (rVE) da vacina de alta dosagem em relação à infecção por influenza, hospitalizações, e hospitalizações e visita ao pronto socorro.....	33
<b>Figura 10.</b> Fluxograma do PRISMA.....	40
<b>Figura 11.</b> Avaliação da qualidade AMSTAR-2 dos estudos de RSL.....	50
<b>Figura 12.</b> Avaliação da qualidade dos ECRs com RoB 2.....	51
<b>Figura 13.</b> Avaliação dos estudos observacionais com ROBINS-I.....	52
<b>Figura 14.</b> Estimativa populacional e equação da reta de linha de tendência.....	66
<b>Figura 15.</b> Estrutura do modelo econômica desenvolvido.....	69
<b>Figura 16.</b> Resultado da análise de sensibilidade univariada para o caso base.....	75
<b>Figura 17.</b> Resultado da análise de sensibilidade probabilística para o caso base.....	76
<b>Figura 18.</b> Resultado da análise de sensibilidade univariada para o caso base do Impacto Orçamentário.....	80
<b>Figura 19.</b> Resultado da análise de sensibilidade univariada para a definição ampla de influenza.....	100
<b>Figura 20.</b> Resultado da análise de sensibilidade probabilística para a definição ampla de influenza.....	100
<b>Figura 21.</b> Resultado da análise de sensibilidade univariada para hospitalizações por doenças respiratórias.....	102
<b>Figura 22.</b> Resultado da análise de sensibilidade probabilística para hospitalizações por doenças respiratórias.....	102
<b>Figura 23.</b> Resultado da análise de sensibilidade univariada para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias.....	104
<b>Figura 24.</b> Resultado da análise de sensibilidade probabilística para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias.....	104
<b>Figura 25.</b> Resultado da análise de sensibilidade univariada para hospitalizações por influenza de definição ampla.....	105
<b>Figura 26.</b> Resultado da análise de sensibilidade univariada para o caso base do Impacto Orçamentário para hospitalizações por doenças respiratórias.....	106
<b>Figura 27.</b> Resultado da análise de sensibilidade univariada para o caso base do Impacto Orçamentário para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias.....	107

---

---

## RESUMO EXECUTIVO

**Contextualização:** A gripe, infecção contagiosa, é causada pelo vírus influenza e ocorre sazonalmente, podendo desencadear epidemias e surtos. As consequências da influenza são amplas, acarretando ônus para além da doença respiratória, especialmente em idosos, quando podem ser particularmente devastadoras, sendo relacionada a altas taxas de hospitalizações, agravamento de doenças crônicas, declínio funcional, pneumonia, e aumento da mortalidade. No contexto brasileiro, a vacina trivalente de dosagem padrão (SD-TIV), disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é recomendada para grupos prioritários, incluindo idosos, profissionais essenciais e populações vulneráveis, com o objetivo de assegurar proteção contra as cepas predominantes, abrangendo tanto os tipos A quanto B do vírus influenza. Com o avanço da ciência, foram desenvolvidas alternativas para a vacinação de idosos que possuem risco elevado de contrair influenza e a infecção se tornar mais grave por três principais fatores: imunossenescência, condições subjacentes e fragilidade. A vacina trivalente de influenza de alta dosagem (HD-TIV) foi desenvolvida para atender essa necessidade médica não atendida, com aumento da eficácia em relação a vacinação padrão nas populações idosas, pois, possui uma concentração maior dos antígenos que irão gerar uma maior resposta imune. A HD-TIV é segura e, de maneira consistente, exhibe maior eficácia em comparação com as vacinas de SD-TIV na redução dos desfechos clínicos associados à infecção por gripe em idosos. Esta superioridade é observada independentemente do desfecho, da estação, da cepa circulante, da combinação antigênica, do tipo de estudo, do local do estudo e do subgrupo etário. Desta forma, este dossiê de incorporação de tecnologia em saúde visa avaliar as evidências clínicas e econômicas disponíveis para embasar a incorporação da vacina HD-TIV para idosos com idade igual ou superior a 80 anos no Sistema Único de Saúde Brasileiro.

**Pergunta de pesquisa:** a vacina de influenza trivalente de alta dosagem (HD-TIV) é eficaz, efetiva e segura quando comparada a vacina trivalente de dosagem padrão (SD-TIV) para idosos com idade  $\geq$  80 anos?

**População alvo:** idosos com idade  $\geq$  80 anos.

**Tecnologia:** HD-TIV.

**Comparador:** SD-TIV.

**Delineamento de estudos elegíveis:** estudos clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais (EO) e revisões sistemáticas (RSL) com ou sem meta-análise. Foram incluídos os estudos que reportavam pelo menos um dos desfechos de interesse: *influenza-like illness* (ILI) provável ou confirmada, admissões hospitalares/visitas à emergência relacionadas à influenza, admissões hospitalares por influenza ou pneumonia combinadas, admissões hospitalares por eventos cardiorrespiratórios, admissões hospitalares por eventos respiratórios, admissões hospitalares por todas as causas, consultas ambulatoriais e mortalidade.

**Processo de busca e análise das evidências:** foi realizada uma revisão sistemática da literatura com uma busca ampla com os termos relacionados com “influenza”, “HD-TIV” e “SD-TIV”, com o objetivo de identificar estudos que estivessem de acordo com a população alvo. As buscas foram realizadas no MEDLINE via PubMed, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Como resultado da busca na literatura, 21 publicações foram incluídas. Além disso, foi feita busca manual nas RSL recuperadas para identificação de evidências adicionais. Nesta fase, 14 publicações elegíveis foram identificadas, resultando, ao final, na inclusão de 35 referências. Destas 35 publicações, 18 corresponderam a (ECR) 14 a EO e 3 RSL, com ou sem meta-análise.

**Resumo dos resultados:** os resultados encontrados para cada desfecho são reportados abaixo:

- **ILI provável ou confirmada:** todos os estudos incluídos demonstram uma estimativa de efeito favorável a HD, com uma eficácia relativa variando de 12,6% a 38% de redução de casos em ECR (seis estudos) e entre 15,9% e 19,5% em EO (dois estudos);
  - **Admissões hospitalares/visitas de emergência:** quatro EO reportaram esse desfecho, onde dois estudos apresentaram um resultado favorável à HD, variando de 8,9% a 22% de eficácia
-

relativa para redução do evento. Dois demonstraram direção de efeito nula (rVE entre 1,14% [IC95%: 1,05 – 1,24] a 24% [IC95%: 0,6% - 42%]); Três revisões sistemáticas com meta-análise incluídas reportaram o desfecho, todas com direção de efeito favorável à HD com eficácia relativa variando de 8,4% a 48,9%.

- **Admissões hospitalares por influenza ou pneumonia combinadas:** Cinco estudos reportaram o desfecho de redução de hospitalizações (ECR: 1; EO: 3 e RSL: 1), onde todos foram favoráveis a HD-TIV, variando entre 1,16% e 39,8% de eficácia relativa.
- **Admissões hospitalares por eventos cardiorrespiratórios:** Três estudos (ECR: 1, EO: 1 e RSL: 1) reportaram o desfecho, onde dois foram favoráveis a HD-TIV e um com resultado nulo. Os valores para o desfecho variaram de 12% (ECR) a 18% (EO);
- **Admissões hospitalares por eventos respiratórios:** Dois estudos reportaram o desfecho, ambos favorecendo HD-TIV, com uma eficácia relativa variando de 13 (ECR) e 14,4% (RSL);
- **Admissões hospitalares por todas as causas:** Cinco estudos reportaram esse desfecho, dois ECR, um EO favorecendo HD-TIV e um EO com efeito nulo. Os valores de rVE variaram de 6,9% a 13%;
- **Consultas ambulatoriais:** um EO apresentou efeito nulo, com rVE de 14% (IC95%: -8% - 32%);
- **Mortalidade:** dois estudos avaliaram a mortalidade por influenza e pneumonia combinadas e morte por todas as causas; a rVE encontrada nos estudos variou entre 2,5% e 42%, com um estudo com efeito nulo e três estudos a favor de HD-TIV.

**Avaliação econômica em saúde (AES):** uma análise econômica em saúde foi conduzida com o objetivo de avaliar a custo-utilidade/efetividade da vacinação com HD-TIV quando comparada a SD-TIV. A análise seguiu as recomendações das diretrizes brasileira para modelos econômicos em saúde. Foi considerado um desconto de 5% em custos e desfechos. Foram adicionados ao modelo apenas os custos diretos relacionados com a prevenção e o tratamento de casos de influenza. Para aquisição das vacinas, foi considerado um custo de R\$ 134,03 para HD-TIV, sendo uma redução de 18% quando considerado o PMVG 0% para o produto. Para SD-TIV, foi considerado o valor presente no contrato DLOG 04/2024, onde o valor foi de R\$ 16,97. O horizonte temporal foi de *lifetime* para o cálculo dos anos de vida perdidos e de uma temporada de influenza para desfechos de hospitalizações. O modelo consistiu em uma árvore de decisão onde os pacientes iniciavam o modelo a partir do tipo de intervenção: HD-TIV e SD-TIV. A cobertura estimada para as vacinas foi de 90%, segundo a meta do Programa Nacional de Imunização para Influenza. A partir da entrada dos pacientes no modelo, os pacientes podiam transicionar entre consultas ambulatoriais, consultas de emergência, hospitalizações e óbito a partir da eficácia relativa de vacinação encontrada nos estudos clínicos e de análises das hospitalizações brasileiras para eventos possivelmente relacionados com influenza. Os resultados do modelo são apresentados em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganho (AVG). Foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas para cada um dos cenários.

**Resultados (AES):** Como resultado, foram estimadas uma redução de 35.965 casos de influenza, 5.909 consultas médicas e 7.635 visitas médicas. Quando consideradas as hospitalizações, o número foi reduzido em cerca de 51.885 hospitalizações e houve uma redução de 306.120 dias de ocupação de leitos por todas as causas. Dessa forma, a vacinação com HD-TIV levou a uma redução de 9.468 óbitos exclusivamente relacionadas à influenza. Ao final, foram estimados um ganho de 41.727 AVAQ e 49.247 AVG com a estratégia de vacinação com HD-TIV para toda a população. A vacinação com HD-TIV levou a um custo incremental de R\$ 483.253.952 para a aquisição de vacinas. Em todos os outros custos, a estratégia de vacinação proposta levou a uma redução de -R\$ 1.060.095 para prescrição de medicações, -R\$ 165.455 em consultas ambulatoriais, -R\$ 655.735 em consultas de emergência e -R\$ 93.967.341. A HD-TIV resultou em um custo incremental de R\$ 387.395.326 para toda a população. A custo-utilidade incremental (RCUI) estimada foi de R\$ 7.866/AVG e R\$ 9.284/AVAQ. Dessa forma, a vacinação com HD-TIV foi considerada uma estratégia custo-efetiva para

o SUS, permanecendo abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec. As análises de sensibilidade e análises de cenário demonstram a robustez do modelo, pois, os resultados permanecem abaixo do limiar de custo-efetividade independente da variação do parâmetro.

**Análise de Impacto orçamentário (AIO):** Foi estruturado uma análise de impacto orçamentário de acordo com as diretrizes de impacto orçamentário brasileira. Foram considerados todos os idosos com idade  $\geq 80$  anos, segundo o Censo 2022, que foi estimado em 4,5 milhões de pessoas. Todos os custos foram importados do modelo de custo-utilidade/efetividade. O horizonte temporal considerado foi de cinco anos. Além disso, considerando a diferença de eficácia entre as vacinas para a população idosa, considerou-se uma participação de mercado de 100% desde o primeiro ano de análise para a vacinação com HD-TIV. Foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística com os principais parâmetros do modelo.

**Resultados (AIO):** A análise de impacto orçamentário considerando a estratégia de vacinação com HD-TIV resultou num custo total anual de fixo de R\$ 1.759.917.692. Enquanto isso, o cenário de vacinação com SD-TIV resultou em um impacto orçamentário anual fixo de R\$ 1.329.478.442. Dessa forma, o impacto orçamentário total considerando a vacinação de todos os habitantes com idade  $\geq 80$  anos foi de R\$ 430.439.251 por ano e R\$ 2.152.196.253 no total de cinco anos de análise.

**Discussão:** A grande maioria dos estudos relataram uma melhoria significativa nos participantes que receberam a vacina de dosagem elevada em comparação com dosagem padrão, quando avaliada a eficácia relativa comparativa das vacinas. Todas as RSLs incluídas relataram que as vacinas de dosagem elevada são consistentemente mais imunogênicas em adultos com idade  $\geq 65$  anos, em comparação com a dosagem padrão. Estes efeitos foram independentes da idade, das características da temporada de influenza, da cepa circulante e da correspondência antigênica. Além disso, as vacinas de dosagem elevada foram mais eficazes na prevenção de doenças semelhantes à influenza e de hospitalizações relacionadas, tanto em condições controladas como no mundo real. Além dos benefícios clínicos apresentados, a análise de custo-utilidade resultou em uma RCUI de R\$ 7.866/AVG e R\$ 9.284/AVAQ. Os resultados da análise de custo-utilidade demonstram que a incorporação da estratégia de vacinação com HD-TIV é custo-efetiva, permanecendo abaixo do limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec de 1 PIB per capita. Quando consideramos a análise de impacto orçamentário, a vacinação com HD-TIV resultou num custo incremental anual de fixo de R\$ 430 milhões de reais. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 2,15 bilhão de reais. Dessa forma, a estratégia de vacinação com a HD-TIV demonstra ter benefícios clínicos e estar de acordo com os critérios de custo-efetividade estabelecidos pela Conitec.

---

---

## FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

**Tipo de tecnologia:** Vacina, biológico.

**Tecnologia:** Vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada) que abrange a variação anual das cepas de influenza, contendo 180 microgramas (mcg) de hemaglutinina (HA) por dose de 0,5 mL na razão recomendada de 60 mcg de HA de cada uma das três cepas de influenza (A/H1N1, A/H3N2 e B)

**Número de registro:** 183260347

**Apresentação:** Suspensão injetável, (60 mcg de cada cepa), via intramuscular, cartucho, seringa preenchida, dispositivo transdérmico, vol: 0,5 mL, agulha.

**Detentor do registro:** SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. CNPJ 10.588.595/0010-92.

**Fabricante:** SANOFI PASTEUR INC.– Estados Unidos da América.

**Indicação aprovada pela ANVISA:** A vacina é indicada para a imunização ativa para a prevenção da influenza causada pelos tipos A e B de vírus influenza contidos nesta vacina para indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.

**Posologia e forma de administração:** A vacina deve ser administrada por via intramuscular, preferencialmente no músculo deltoide em idosos. A vacina não deve ser injetada na região do glúteo ou em áreas onde pode haver um grande tronco nervoso. A vacina não deve ser administrada por via subcutânea ou intravenosa. Em virtude da variação dos vírus influenza e da duração da imunidade conferida pela vacina, é recomendável realizar a vacinação anual contra influenza, no início ou antes do período de risco em países tropicais. A dosagem recomendada para pacientes idosos a partir de 65 anos de idade é de 1 dose de 0,5 mL.

**Precauções:** Como cada dose pode conter traços de formaldeído, ovalbumina e etoxilato de octilfenol, que são usados durante o processo de produção da vacina, deve-se ter cuidado quando a vacina for administrada em indivíduos com hipersensibilidade a um desses componentes. Antes de qualquer vacinação, todas as precauções conhecidas devem ser tomadas para prevenir reações de hipersensibilidade. Isso inclui uma revisão do histórico de vacinação anterior do paciente com relação à possível hipersensibilidade à vacina ou vacinas semelhantes. Não administrar por injeção intravascular.

**Armazenamento:** Armazenar entre +2°C e +8°C, ou seja, em refrigerador. NÃO CONGELAR. A potência é destruída pelo congelamento. Não utilizar se a vacina congelou.

A sensibilidade à luz não é conhecida. Portanto, como para a maioria das vacinas, a exposição à luz deve ser evitada.

**Riscos associados:** Categoria de risco na gestação C: este medicamento não deve ser usado por gestantes sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

**Eventos adversos:**

Os eventos adversos se baseiam nos resultados dos ensaios clínicos com a vacina.

- Comuns (dentro de 7 dias após vacinação): reações no local da injeção (dor, eritema e edema), mialgia, mal-estar, cefaleia e febre.
  - Reações adversas reportadas espontaneamente (dentro de 28 dias após a vacinação): náusea, calafrio, hematoma no local da injeção, endurecimento no local da injeção.
-

---

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Características da Doença

- A gripe, infecção contagiosa, é causada pelo vírus influenza e ocorre sazonalmente, podendo desencadear epidemias e surtos;
- A síndrome gripal, marcada por febre, dores e tosse, pode evoluir para complicações graves, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG);
- As **consequências da influenza** são amplas, acarretando ônus para além da doença respiratória, **especialmente em idosos**, quando **podem ser particularmente devastadoras**, sendo relacionada a altas taxas de hospitalizações, agravamento de doenças crônicas, declínio funcional, pneumonia, e aumento da mortalidade;
- Os vírus influenza possuem glicoproteínas de superfície, as hemaglutininas (HA) e as neuraminidases (NA), que desempenham um papel essencial na virulência e na patogênese do vírus;
- A constante evolução das vacinas e a vigilância global têm sido fundamentais para o aprimoramento das estratégias de vacinação, dando início em 1942 em escala global e progredindo notavelmente no âmbito do Programa Nacional de Imunizações (PNI), no Brasil, desde 1999;
- No contexto brasileiro, **a vacina trivalente de dosagem padrão, disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é recomendada para grupos prioritários, incluindo idosos**, profissionais essenciais e populações vulneráveis, com o objetivo de assegurar proteção contra as cepas predominantes, abrangendo tanto os tipos A quanto B do vírus influenza.

A influenza (ou gripe) é uma infecção contagiosa causada pelo vírus influenza que ocorre sazonalmente (1–4), podendo levar a epidemias e surtos esporádicos durante o inverno ou em outras estações, dependendo das situações climáticas e geográficas. A síndrome gripal se caracteriza pelo aparecimento súbito de febre, cefaleia, dores musculares (mialgia), tosse, dor de garganta e fadiga. A febre é o sintoma mais importante e dura em torno de três dias. Os sintomas respiratórios como a tosse e outros tornam-se mais evidentes com a progressão da doença e mantêm-se em geral de três a cinco dias após o desaparecimento da febre. Quando esses sintomas passam a se associar à dispneia (falta de ar), desconforto respiratório, baixa oxigenação no sangue, tem-se o quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) que pode levar à óbito (5). Entretanto, as consequências da influenza são amplas, acarretando ônus para além da doença respiratória (6), especialmente em idosos, quando podem ser particularmente devastadoras, como por exemplo o agravamento de doenças crônicas, declínio funcional, pneumonia, altas taxas de hospitalizações, as quais são causadas mais comumente por doenças cardiovasculares e metabólicas, e aumento da mortalidade (7–11).

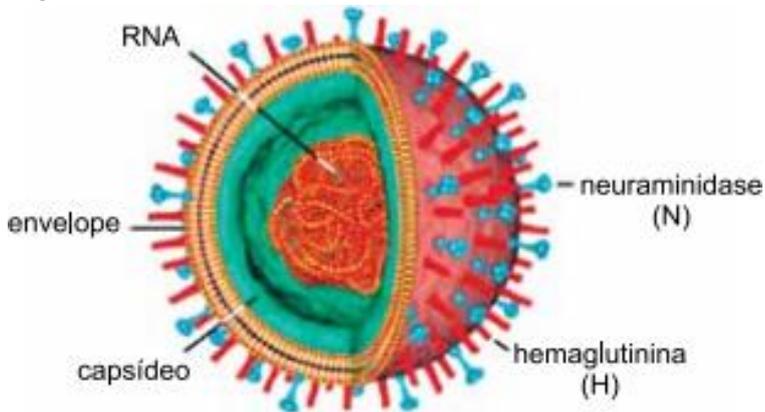
A maioria das epidemias de gripe é causada por um ou dois tipos de vírus influenza, e suas cepas são categorizadas como tipo A, B, C e D (12). A influenza por vírus tipo A é a infecção mais comum e

---

causa doença leve a grave, afetando seres humanos e animais (13,14). A infecção por vírus tipo B é altamente contagiosa e às vezes pode causar doença grave, com relatos de pequenos surtos localizados (17,18). Os vírus do tipo C infectam principalmente os seres humanos, mas causam sintomas respiratórios superiores leves e casos esporádicos, podendo causar doenças em alguns animais, como os suínos (17,18). Os vírus do tipo D afetam principalmente suínos e bovinos e não se sabe se causam infecção em seres humanos (19).

Os vírus influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae* (18), e são envelopados de RNA de fita simples que codifica as glicoproteínas de superfície hemaglutininas (HA) e neuraminidasas (NA) (Figura 1) (20,21). A HA se liga aos receptores da superfície celular do hospedeiro e inicia a entrada do vírus nessas células (22). A NA é uma enzima que ajuda na replicação viral e permite que o vírus seja liberado da célula hospedeira (23). Essas glicoproteínas virais desempenham um papel essencial na virulência e na patogênese do vírus influenza (12), e evoluem rapidamente por meio de variações antigênicas frequentes.

**Figura 1.** Estrutura do vírus influenza.



Fonte: Davidson, 2015 (24)

*Drift* e *shift* antigênicos são termos usados para descrever como os vírus sofrem mutação e resultam em novas cepas. No *drift* antigênico há mutações pontuais no genoma viral, resultando em novas variantes com pequenas alterações antigênicas que surgem continuamente. Essas mudanças podem afetar as proteínas de superfície viral, como as glicoproteínas HA e NA (Figura 1), que são alvos da resposta imune do hospedeiro. Como consequência, o sistema imunológico pode não reconhecer totalmente as novas variantes dos vírus, e por isso, a composição da vacina contra influenza deve ser atualizada regularmente e a vacinação deve ser anual. O *shift* antigênico é um evento mais drástico e infrequente, em que ocorre uma troca completa de segmentos de HA e/ou NA entre diferentes vírus da influenza, levando à criação de um novo subtipo viral, geralmente de origem zoonótica, muito diferente das cepas anteriores (25). Essa falta de imunidade pré-existente em seres humanos é frequentemente associada a uma maior gravidade da infecção e ao aumento da mortalidade, contribuindo e causando pandemias (2).

Os vírus do tipo A podem ser classificados com base na variação antigênica de HA e NA, e, até o momento, foram identificadas 18 variantes antigênicas de HA e 11 variantes antigênicas de NA (18,26). Além disso, várias combinações de HA e NA são possíveis como subtipos. As várias pandemias e

epidemias do passado representaram uma ameaça à saúde pública em todo o mundo (H1N1 – primeiro caso humano em 1918, 2009; H2N2 – 1957; H3N2 – 1968; H5N1 – 1997; H7N9 – 2013) (27–30). Diferentemente dos vírus tipo A, que periodicamente emergem de animais causando pandemias e circulam como variantes antigênicas predominantes únicas, as linhagens B/Victoria, a cepa de referência, e B/Yamagata, uma variante isolada no Japão em 1988, emergiram como variantes antigênicas altamente distintas, e ambas as linhagens têm circulado concomitantemente por todo mundo pelo menos desde 2001 (26). Porém, em setembro de 2023 a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma recomendação para a composição das vacinas contra influenza a serem utilizadas em 2024 no hemisfério sul. De fevereiro a agosto de 2023 os casos de influenza foram notificados em todo o hemisfério sul, onde o vírus predominante variou entre as zonas de transmissão e países. Os dados coletados pela OMS indicaram que a linhagem B/Yamagata não é mais circulante no ambiente, e por isso, não capaz de causar epidemias neste momento. Ainda, de acordo com a OMS, a presença da cepa B/Yamagata na vacina apresenta um risco teórico de reintrodução da linhagem do vírus na população em decorrência da utilização de vacinas de vírus vivos atenuados, estas não comercializadas no Brasil. Esse risco pode ser mitigado pela remoção da linha B/Yamagata das vacinas para uso em campanhas de saúde pública. Portanto, a recomendação da OMS é de que a linhagem B/Yamagata não esteja presente nas vacinas de influenza nas próximas estações(31).

Ao longo dos anos, o aprimoramento na detecção de diferentes tipos do vírus da gripe resultou em estratégias de vacinação mais eficazes. A primeira vacina inativada contra a gripe foi inicialmente desenvolvida com foco no vírus da influenza A. Contudo, a identificação do subtipo B do vírus levou à criação de vacinas bivalentes em 1942, abrangendo tanto os tipos A quanto B da influenza. A constante evolução dos vírus da gripe e a observação da redução na eficácia das vacinas ao longo das temporadas levaram a uma vigilância contínua dos vírus em circulação. Isso permitiu uma resposta rápida na produção de vacinas adaptadas às cepas predominantes, contribuindo para o sucesso das campanhas de vacinação contra a gripe em todo o mundo (32).

No Brasil, a vacinação contra a influenza teve início em 1999 como parte do Programa Nacional de Imunizações (PNI), com o objetivo de diminuir internações, complicações e óbitos relacionados à gripe. Desde o início, os idosos foram escolhidos como grupo prioritário devido à sua maior vulnerabilidade à doença, baseando-se no alto número de internações dessa faixa etária por casos graves de gripe identificados pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) (33). Atualmente, a vacina trivalente contra a influenza de dosagem padrão é disponibilizada no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa vacina é composta por cepas inativadas, proporcionando imunização ativa contra dois tipos A e um tipo B do vírus influenza, e é recomendada para indivíduos dos grupos prioritários, dentre eles as pessoas com 60 anos de idade ou mais (34).

---

## 1.2. Idosos e a suscetibilidade à infecção por influenza

**Três fatores ajudam explicar a maior suscetibilidade dos idosos à influenza: imunossenescência, condições subjacentes e fragilidade (35–39).**

A **imunossenescência**, uma deterioração e remodelação progressiva do sistema imunológico em decorrência do envelhecimento, é um dos fatores que explicam o aumento do risco de influenza em idosos, pois traz maior suscetibilidade à infecção, capacidade reduzida de suprimir adequadamente a infecção aguda e, principalmente, uma resposta imunológica às vacinas alterada ou diminuída (35,36). Apesar de provocar uma resposta imune menos efetora, durante o processo de imunossenescência ocorre um aumento da expressão de moléculas inflamatórias circulantes e do número de células *natural killers* (NK), denominado de *inflammaging*. Diferentes fatores contribuem para essa inflamação sistêmica no idoso. Um deles seria o acúmulo de tecido adiposo com o avanço da idade, e que, conhecidamente, produz citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  (37). Além disso, nos idosos, ocorrem alterações na medula óssea que prejudicam o seu funcionamento, resultando em menor produção de linfócitos B e anticorpos, bem como a redução da especificidade desses anticorpos (37). Esses fatores ajudam a justificar, por exemplo, a redução da eficácia de vacinas em maiores faixas etárias. (35).

As **condições subjacentes** podem ser doenças, lesões e outras condições de saúde que iniciam a cadeia de eventos mórbidos, e podem justificar a maior suscetibilidade dos idosos à influenza. Em um estudo que avaliou as taxas de mortalidade específicas por idade de acordo com estado de saúde (comorbidades conhecidas) dos pacientes, mostrou-se que a idade e a comorbidade contribuem de forma independente para o risco elevado de mortalidade associada à influenza. As estimativas específicas para a influenza identificaram taxas de risco mais altas para, por exemplo, doenças pulmonares ou cardíacas crônicas. O aumento do risco com a idade foi aparente em todos os grupos de comorbidades. Independentemente do estado de saúde, mais de 90% do ônus da mortalidade foi registrado em pessoas com mais de 65 anos de idade, com uma idade média de morte na faixa etária de 80-84 anos (40,41).

A suscetibilidade dos idosos à infecção por influenza também está relacionada com a **fragilidade**, que é uma condição genética e de origem neuroendócrina. Um idoso frágil não é simplesmente uma pessoa com idade avançada, mas sim, um idoso com massa e força muscular reduzida (sarcopenia), baixa energia para as atividades cotidianas ou sensação de exaustão, que apresenta perda involuntária de peso e marcha lentificada. A fragilidade é uma medida integral de saúde, funcionamento e vulnerabilidade mais fortemente preditiva de resultados de saúde do que propriamente a idade cronológica. A fragilidade tem impactos importantes na eficácia da vacina (VE) contra a influenza. Um estudo apontou a fragilidade como o fator de confusão mais importante da VE, e mostrou que a não contabilização da fragilidade subestimou a VE, que foi alta em idosos não frágeis, mas diminui à medida que a fragilidade aumenta (39). Por conta desses fatores, reforça-se a necessidade de uma cobertura maior para esta faixa-etária da população no quesito vacinação.

---

### 1.2.1. As complicações da influenza em idosos são frequentes e graves

A **infecção pelo vírus influenza pode afetar a população idosa de forma mais grave**, causando complicações em vários sistemas do corpo humano:

- Indivíduos com infecção por influenza apresentam maior risco de **infarto agudo do miocárdio**;
- Em casos de influenza em **pacientes com diabetes mellitus do tipo 2**, há cerca de 74% mais chances de estes apresentarem **eventos glicêmicos anormais**;
- Idosos infectados apresentam mais chances de desenvolver **pneumonia** em até 30 dias do início da infecção;
- Os índices de hospitalização, fragilidade e queda da função basal são mais altos em idosos infectados pelo vírus influenza.
- A **taxa de mortalidade** a cada 100.000 indivíduos é **maior para a população idosa** em comparação às faixas etárias mais jovens.

As infecções em idosos não são apenas mais frequentes e mais graves, como também têm características distintas com relação à apresentação clínica, resultados laboratoriais, epidemiologia microbiana, tratamento e complicações (Figura 2) (38).

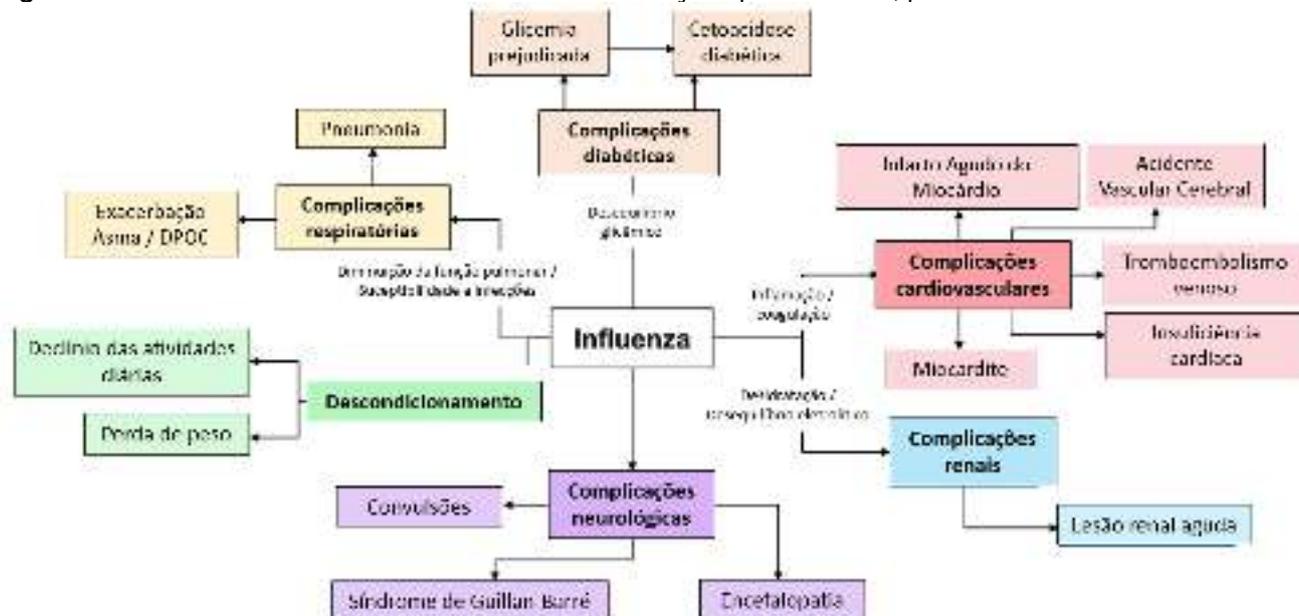
Um estudo de série de casos com registros de dados da Escócia teve como objetivo quantificar a associação entre bactérias respiratórias ou infecções por vírus confirmadas em laboratório e o risco de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). Os resultados do estudo identificaram índices substancialmente maiores de infarto agudo do miocárdio: em cerca de uma semana após a infecção por influenza, a taxa de incidência (IR, do inglês *Incidence Rate*) foi de 9,80 (IC 95% 2,37- 40,5). Índices de AVC foram similarmente altos e assim se mantiveram por pelo menos 28 dias, sendo IR de 1 a 3 dias equivalente a 7,82 (IC 95% 1,07 – 56,9) (42). Em outro estudo, avaliou-se o persistente declínio funcional seguido de hospitalização em decorrência da infecção por influenza ou doença respiratória aguda. Os pacientes com casos de influenza tiveram função basal mais baixa e maior fragilidade (43).

O impacto da influenza em indivíduos com diabetes do tipo 2 também foi abordado em um estudo de coorte retrospectivo, cujos resultados demonstraram o aumento de 74% de eventos glicêmicos anormais em indivíduos diabéticos com infecção por influenza, em comparação a indivíduos sem diabetes (44).

Complicações respiratórias como pneumonia costumam ser muito significativas em casos de infecção por influenza, que pode resultar em pneumonia primária, ou associar-se a uma pneumonia bacteriana secundária. Em um estudo de caso-controle e coorte prospectivo participantes com influenza apresentaram maior risco de desenvolver pneumonia ao longo de 30 dias da infecção em comparação com indivíduos sem influenza (45).

Em 2018, autores realizaram a estimativa de uma taxa média global anual sobre o excesso de mortalidade respiratória associada à influenza. Concluiu-se que a taxa de mortalidade por 100.000 indivíduos foi de 2,9–44,0 em pessoas com idade entre 65 a 74 anos, e 17,9–223,5 em pessoas com 75 anos de idade, em comparação com 0,1–6,4 em pessoas com idade < 65 anos (46).

**Figura 2.** Possíveis desfechos relacionados com as infecções por influenza, podendo resultar em óbito.



Fonte: Macias e colaboradores., 2021 (6)

### 1.2.2. Complicações respiratórias

Doenças respiratórias subjacentes podem levar a quadros mais graves, ou exacerbações de condições existentes. Uma das doenças subjacentes mais comuns em pacientes internados em hospitais com influenza é a asma, tanto em adultos (7,6-46% das internações) quanto em crianças (8,3-42%) (47).

Além disso, o vírus influenza, dentre outros vírus respiratórios, são importantes desencadeadores de exacerbações na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Em um estudo de caso-controle, o vírus influenza A foi encontrado com mais frequência em amostras respiratórias de pacientes hospitalizados por exacerbações de DPOC do que em amostras de pacientes com DPOC estável. Pessoas com DPOC também se beneficiaram da vacina contra influenza: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados constatou que os pacientes que foram vacinados contra influenza tiveram redução significativa nas exacerbações da DPOC em comparação com os pacientes que receberam placebo (48).

A coinfeção bacteriana ou as infecções secundárias aumentam muito a morbidade e a mortalidade entre os pacientes com influenza, tanto com vírus sazonais quanto pandêmicos. Uma revisão sistemática constatou que, na maioria dos estudos publicados desde 1982, as coinfeções bacterianas ocorreram em 11% a 35% dos pacientes de todas as idades com influenza confirmada em laboratório (49), cujo maior risco de mortalidade foi observado em pessoas com doenças crônicas

subjacentes, situação comum aos idosos (50). Notavelmente, um estudo prospectivo realizado na Suécia mostrou que a vacinação contra influenza e pneumococo em indivíduos com 65 anos de idade reduziu substancialmente as hospitalizações relacionadas à influenza e à pneumonia, e reduziu a mortalidade por todas as causas em 57% nessa faixa etária (51).

A pneumonia é reconhecida como a complicação mais crítica da influenza, especialmente em idosos (5,52). A infecção complicada por influenza frequentemente se manifesta como pneumonia viral primária, pneumonia bacteriana secundária e/ou pneumonia combinada viral e bacteriana. Os sintomas da pneumonia primária por influenza incluem febre alta, tosse seca, dor de cabeça, dor de garganta, fadiga, dispneia e cianose (5). Os efeitos mais graves da pneumonia bacteriana secundária incluem hipoxemia, contagem elevada de leucócitos, tosse produtiva, e a radiografia do tórax pode mostrar múltiplos infiltrados cavitários. As coinfeções virais e bacterianas complexas são as complicações pulmonares mais comuns da influenza (53).

### **1.2.3. Complicações cardiovasculares**

O aumento da mortalidade por eventos cardiovasculares no inverno coincide com os picos de circulação de influenza e não com os padrões climáticos (54), e a associação parece ser especialmente fortes em idosos (55). Relatórios experimentais e observacionais constataram que as infecções pelo vírus influenza podem causar alterações cardíacas diretas, variando em gravidade desde anormalidades assintomáticas no eletrocardiograma, miopericardite até infarto agudo do miocárdio (IAM) (56,57).

A influenza também pode provocar efeitos sistêmicos, por meio de citocinas inflamatórias e alterações pró-trombóticas, que estão associados a aumentos de hospitalizações cardiovasculares e mortes por IAM, insuficiência cardíaca e eventos cerebrovasculares em nível populacional (56,58). Uma meta-análise de cinco estudos randomizados indicou uma frequência reduzida de eventos cardiovasculares em indivíduos vacinados em comparação com controles não vacinados (HR, 0,64 [IC 95%: 0,48, 0,86]) (59).

### **1.2.4. Complicações diabéticas**

Os indivíduos que vivem com diabetes tipo 1 ou 2 têm maior probabilidade de sofrer complicações graves e fatais da influenza. Uma revisão sistemática constatou que o diabetes foi associado a riscos mais altos de admissão hospitalar por infecção sazonal por influenza A/H3N2 e morte por infecção pelo vírus pandêmico da influenza A/H1N1pdm09. Vários relatos e séries de casos identificaram que a infecção pelo vírus influenza pode agravar a cetoacidose diabética. A infecção aumenta a níveis anormais de glicose em 75%. Acredita-se que as complicações sejam causadas justamente pela contribuição na hiperglicemia crônica em indivíduos com diabetes, pois a esta pode reduzir o recrutamento de células imunológicas, a degranulação de neutrófilos, a ativação de complementos e a fagocitose de células imunológicas, que, juntos, diminuem a resposta imunológica contra a infecção

---

pelo vírus influenza (60). A hiperglicemia também pode aumentar a replicação viral nas células epiteliais pulmonares, causar alterações estruturais nos pulmões que reduzem a função pulmonar e desencadear complicações micro e macrovasculares que a infecção pode afetar ainda mais (6,61).

#### **1.2.5. Complicações neurológicas**

Em casos raros, a infecção pelo vírus influenza pode resultar em complicações neurológicas, incluindo convulsões febris, encefalite ou encefalopatia associada à influenza, síndrome de Guillain-Barré e exacerbações em pacientes com epilepsia (57,62).

#### **1.2.6. Complicações renais**

As complicações renais das infecções pelo vírus influenza A são incomuns, mas podem contribuir para a deterioração do estado do paciente, o que inclui lesão renal aguda em pacientes graves, rabdomiólise, síndrome hemolítico-urêmica, glomerulonefrite aguda, coagulação intravascular disseminada, síndrome de Goodpasture e nefrite tubulointersticial aguda. A lesão renal aguda ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes com rabdomiólise devido à influenza (63).

#### **1.2.7. Descondicionamento - Declínio funcional em atividades e vida diária**

A população acima de 60 anos pode nunca recuperar totalmente sua saúde e habilidades anteriores à influenza, afetando significativamente sua qualidade de vida e resultando em impactos financeiros (39). A hospitalização geralmente resulta em complicações não relacionadas à causa da internação, colocando os idosos vulneráveis em um estado de declínio funcional irreversível (39,64). A influenza pode levar à perda de atividades da vida diária, ao aumento da fragilidade e à incapacidade (65).

Os idosos vulneráveis que são hospitalizados ou ficam em repouso prolongado no leito geralmente correm maior risco de declínio funcional irreversível. Entre outros fatores, a hospitalização e o repouso no leito trazem um impacto físico e fisiológico, que inclui a redução do volume plasmático, a perda óssea acelerada, diminuição da capacidade pulmonar e a privação sensorial, levando os idosos a esse risco aumentado de declínio funcional irreversível (64).

Mesmo doenças leves podem ser suficientes para levar idosos independentes a uma cascata de declínio funcional e aumento da dependência. A deterioração da capacidade de realizar atividades básicas da vida diária (por exemplo, vestir-se, comer, ir ao banheiro, higiene pessoal e deambular) geralmente é mais grave em idosos com influenza, especialmente em idosos frágeis (66). As hospitalizações por *influenza-like illness* (hospitalizações devido a doenças com sintomas semelhantes aos da gripe) estão associadas a um aumento médio de 13% no risco de hospitalização por fratura de quadril entre residentes de longa permanência e de casas de repouso (67).

---

Investigou-se o ônus dos casos mais leves de influenza na comunidade em uma coorte de 5.484 participantes de todas as idades na Inglaterra de 2006 a 2011 (68). Casos de influenza na comunidade geraram uma perda de 24.300 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ, IC 95%: 16.600, 34.700) e causaram 2,9 milhões de ausências por temporada (com base em dados de 2006-07 a 2009-10). Portanto, a doença por influenza mais leve também contribui para a perda da qualidade de vida relacionada à saúde em nível populacional.

De modo geral, é grande o impacto da influenza na atividade funcional, fragilidade, dependência e qualidade de vida, pois a preservação da saúde, a vida ativa e a independência representam objetivos importantes para os idosos.

### 1.3. Epidemiologia

Infecções por influenza têm um impacto significativo na saúde pública global a cada ano. A OMS estima que a influenza resulte em 290.000 a 650.000 mortes por ano somente devido a doenças respiratórias. A estimativa pode não incluir as mortes causadas por complicações não respiratórias relacionadas à influenza, como eventos cardíacos graves (incluindo ataques cardíacos e derrames) ou complicações neurológicas, o que indica que os dados podem estar subestimados (46,69).

**Dados brasileiros** do último *Global Burden of Disease* (2019) (Figura 3.) revelaram que as infecções respiratórias e tuberculose ficaram em primeiro lugar como doenças mais incidentes em indivíduos com 80 anos ou mais (318.057,1 casos novos por 100.000 habitantes). As doenças respiratórias crônicas foram as 16° (1.112,76 casos novos por 100.000) causas mais incidentes nessas faixas etárias (20). A porcentagem de variação das infecções respiratórias e tuberculose no Brasil foi reduzida de 2009 a 2019 em -2,67%, e a porcentagem de doenças respiratórias crônicas foi de 1,78% (70).

Com relação à mortalidade, os dados brasileiros do *Global Burden of Disease* de 2019 mostram que as infecções respiratórias e tuberculose foram a quarta causa de óbito entre os indivíduos com 80 anos ou mais (73,51 óbitos por 100.000 habitantes). As doenças respiratórias crônicas foram a sétima causa de óbitos (35,33 óbitos por 100.000 habitantes).

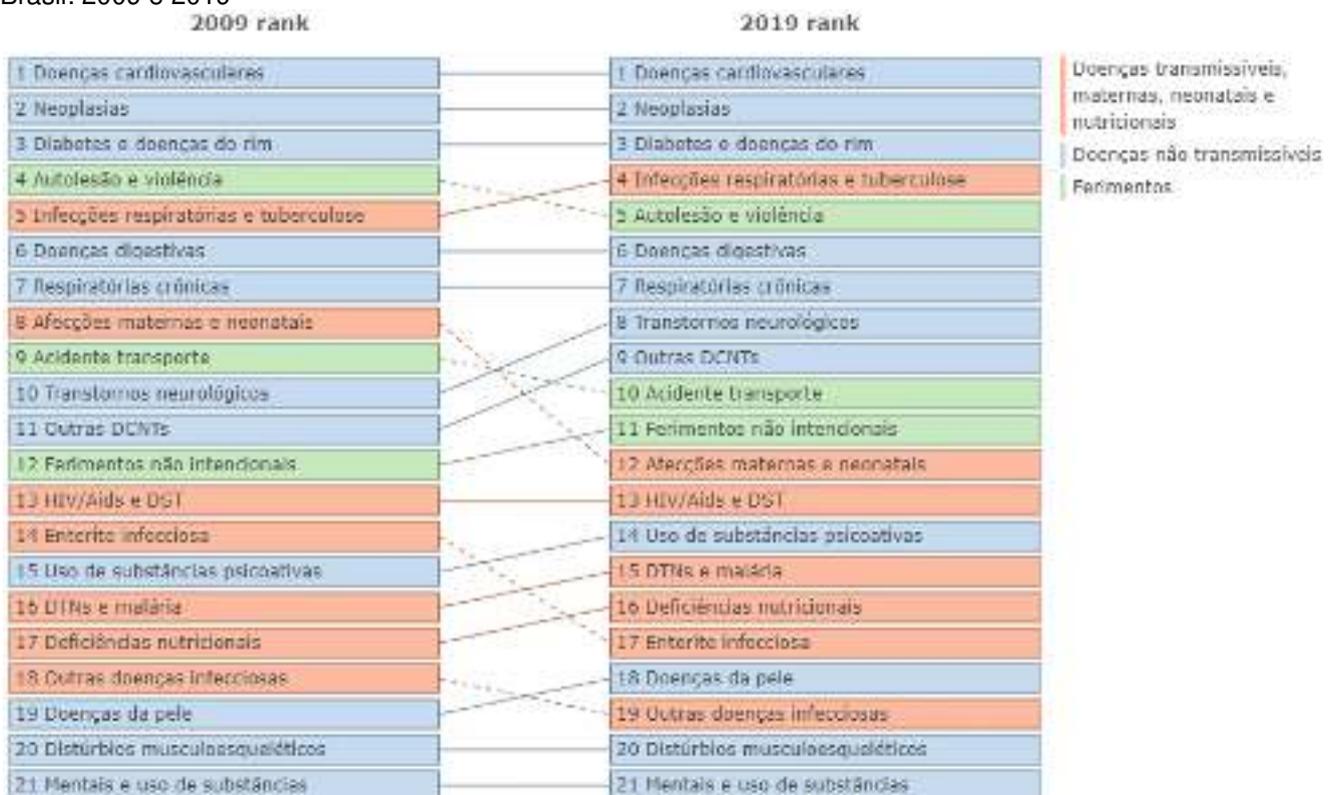
Em 10 anos, as infecções respiratórias e tuberculose subiram uma posição no *ranking* de causas de óbito para a população brasileira de 80 anos ou mais (Figura 4.) (70).

**Figura 3.** Principais doenças incidentes na população com idade a partir de 80 anos, ambos os sexos, Brasil: 2009 e 2019



Fonte: Global Burden of Disease – Data Visualization Tools (70).

**Figura 4.** Principais causas de óbito na população com idade com 80 anos de idade ou mais, ambos os sexos, Brasil: 2009 e 2019



Fonte: Global Burden of Disease – Data Visualization Tools (70).

Globalmente, a incidência de infecções respiratórias e tuberculose na população de 80 anos ou mais é classificada em primeiro lugar (233.754,72 casos novos por 100.000 habitantes), e doenças respiratórias crônicas em 17º lugar (1.003,24 novos casos por 100.000 habitantes) (Figura 5.) (70).

Entre as doenças respiratórias, as infecções e tuberculose (47,6 óbitos por 100.000 habitantes) ficaram em quarto lugar como as causadoras principais de óbitos na população global, em seguida as doenças respiratórias crônicas (38,63 óbitos por 100.000 habitantes) em quinto lugar (Figura 6) (70).

**Figura 5.** Principais doenças incidentes na população com idade a partir de 80 anos, ambos os sexos, Global: 2009 e 2019



Fonte: Global Burden of Disease – Data Visualization Tools (70).

**Figura 6.** Principais causas de óbito na população com idade com 80 anos de idade ou mais, ambos os sexos, Global: 2009 e 2019



Fonte: Global Burden of Disease – Data Visualization Tools (70).

Em 2022, até a Semana Epidemiológica (SE) 52, foram notificados 533.650 casos de SRAG hospitalizados. Entre esses, 2,0% (10.544) foram confirmados para influenza, 6,3% (33.670) para outros vírus respiratórios, e 43,1% (230.305) para COVID-19; 42,4% (226.474) foram encerrados como SRAG não especificado, 0,7% (3.453) foram por SRAG por outro agente etiológico e 5,5% (29.204) ainda estavam em investigação (34).

Entre os casos de SRAG por influenza (10.544), 43,8% (4.620) foram influenza A não subtipado, 50,4% (5.317) influenza A (H3N2), 2,9% (309) influenza B e 2,8% (298) influenza A (H1N1)pdm09. A faixa etária mais frequente entre os casos de SRAG por influenza no Brasil (10.544), no período analisado, foi a de 60 anos ou mais, representando 44,2% (4.661) dos casos, com destaque para SRAG por influenza A (H3N2) 2.710 e influenza A não subtipado 1.777. Entre o total de casos de SRAG por influenza, 52,9% (5.579) eram do sexo feminino e 47,1% (4.965) masculino (71).

A Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS) considerando o aumento da atividade dos vírus respiratórios em níveis pré-pandêmicos, divulgou um alerta epidemiológico no fim do primeiro semestre de 2023, relativo à temporada sazonal, recomendando aos Estados Membros que fortalecessem e otimizassem a vigilância da influenza, vírus sincicial respiratório (VSR) e SARS-CoV-2. Neste alerta, a OPAS/OMS reforçou a importância das medidas necessárias para a prevenção e o controle de desfechos graves, incluindo, entre outras medidas, a garantia de alta cobertura de vacinação em grupos de alto risco, como os idosos (72).

De acordo com a última atualização do boletim da OPAS/OMS (73), a nível nacional, o cenário atual sugere crescimento dos casos notificados de SRAG, independentemente de presença de febre.

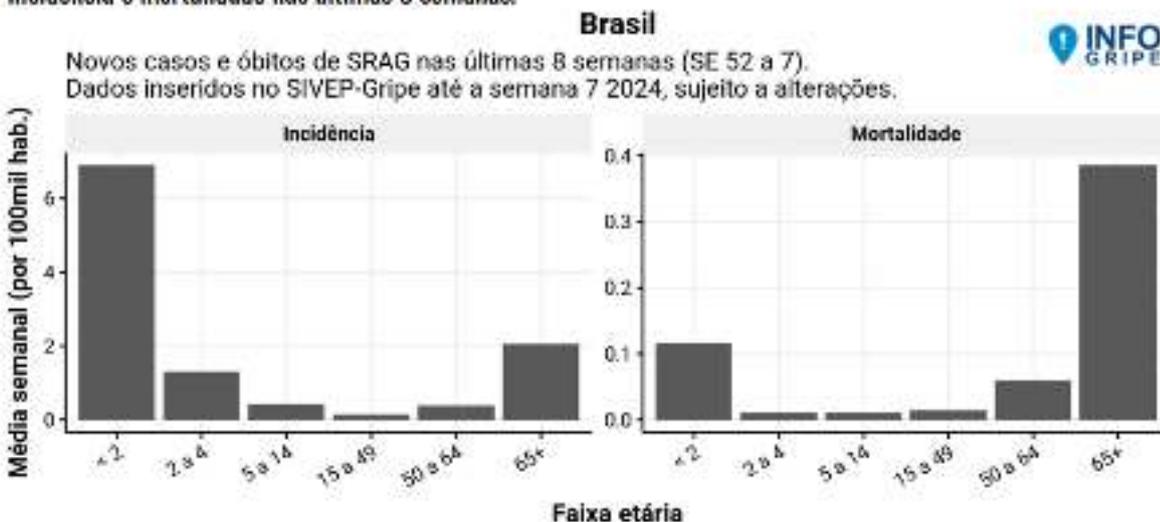
Referente ao ano epidemiológico 2024, já foram notificados 8.693 casos de SRAG, sendo 3.297 (37,9%) com resultado laboratorial positivo para algum vírus respiratório, 3.591 (41,3%) negativos, e ao menos 1.289 (14,8%) aguardando resultado laboratorial. Nas 4 últimas semanas epidemiológicas, a prevalência entre os casos positivos foi de 7,8% influenza A, 0,3% influenza B, 10,4% vírus sincicial respiratório (VSR), e 66,9% SARS-CoV-2 (COVID-19).

Em relação aos óbitos notificados de SRAG em 2024, independentemente de presença de febre, já foram registrados 607 óbitos, sendo 347 (57,2%) com resultado laboratorial positivo para algum vírus respiratório, 213 (35,1%) negativos, e ao menos 24 (4,0%) aguardando resultado laboratorial. Dentre os casos de óbito do ano corrente, as porcentagens de mortalidade por vírus, após SARS-CoV-2 (COVID-19) (87,2%), se invertem: enquanto a incidência de SRAG por VSR é maior que os vírus influenza, em termos de mortalidade, nas últimas quatro semanas, temos uma maior taxa para o vírus influenza, com uma porcentagem de óbito de 4,6% para influenza A, 0,0% influenza B, 0,0% vírus sincicial respiratório.

As taxas de incidência e mortalidade seguem inversas também para os extremos da faixa etária: nas últimas oito semanas, enquanto a incidência de SRAG apresenta impacto mais elevado nas crianças até 2 anos de idade, em termos de mortalidade temos o inverso, com a população a partir de 65 anos sendo a mais impactada (Figura 7). Quanto ao vírus influenza A, embora o volume de infecções por SARS-CoV-2 seja significativamente maior, é possível observar aumento recente, especialmente no Sudeste e Sul do país. No entanto, as taxas de vacinação, na maioria dos países, incluindo Brasil, permanecem bem abaixo dos 75% recomendados pela OMS (74).

**Figura 7.** Incidência e mortalidade de SRAG nas últimas 8 semanas no Brasil (dezembro/23 - fevereiro/24)

**Incidência e mortalidade nas últimas 8 semanas.**



Fonte: Fiocruz. Boletim Infogripe. 2024 (74).

#### 1.4. Prevenção contra influenza em idosos

- A vacinação anual contra influenza é uma estratégia de saúde pública adotada por diversos países;
- A vacina de **alta dosagem** é recomendada pelo *European Centre for Disease prevention and Control* (União Europeia), *National Advisory Committee on Immunization* (Canadá) e pela *National Centre for Immunisation Research and Surveillance* (Austrália).
- A **vacina de alta dosagem é segura e, de maneira consistente, exibe maior eficácia em comparação com as vacinas de dosagem padrão** na redução dos desfechos clínicos associados à infecção por gripe em idosos. Esta superioridade é observada independentemente do desfecho, da estação, da cepa circulante, da combinação antigênica, do tipo de estudo, do local do estudo e do subgrupo etário.

A vacinação contra cepas específicas de influenza é uma das melhores intervenções de saúde pública para prevenir a infecção (20). A proteção individual e populacional da vacinação contra influenza depende da cobertura/absorção da vacina e da correspondência entre o antígeno (cepa da vacina) e as cepas de influenza circulantes no ano/temporada da influenza em questão.

A vacina atualmente disponível para a vacinação de idosos pelo PNI é trivalente, com duas cepas A e contra B/Victoria em dosagem padrão, a qual apresenta limitações em termos de resposta imune que podem reduzir a eficácia global para a população idosa, em especial para aqueles cuja idade é mais avançada (37).

Com o envelhecimento, a resposta imune inata e adaptativa dos indivíduos é gradativamente impactada, sendo natural que idosos tenham a cada ano a mais de suas vidas, menos resposta imune às vacinas, por exemplo (75). Dessa forma, foram desenvolvidas vacinas contra influenza mais recentes e melhoradas para contornar estas limitações (76). A quantidade elevada de proteínas (antígenos) do vírus da gripe na vacina (**alta dosagem**) podem aumentar a resposta imune em idosos, proporcionando um nível de proteção adequado contra a gripe grave e suas complicações (77).

#### 1.5. Guias de prática clínica e recomendações quanto à vacina de alta dosagem contra influenza para idosos

Abaixo seguem diversas organizações no Brasil e no mundo que recomendam a vacina de alta dosagem contra influenza para idosos. As recomendações de vacinas tetravalentes de alta dosagem são prévias à publicação da OMS referente a exclusão da cepa B/YAMAGATA da vacina (31).

Devido à susceptibilidade da população idosa em manifestar complicações durante infecções pelo vírus influenza, registra-se que a maior parte dos casos graves, hospitalizações e óbitos estão neste grupo de risco (78). Por esses motivos diversas diretrizes recomendam a utilização de vacinas de alta dosagem para tal faixa etária (Tabela 1).

**Tabela 1.** Práticas Clínicas e Recomendações para a vacina de alta dosagem contra influenza para idosos

País	Órgão	Recomendação e justificativa
Canadá	NACI	Recomenda que a população de 65 anos ou mais seja preferencialmente vacinada com a vacina inativada para influenza <b>de alta dosagem</b> (IIV-HD) (79).
Canadá	CIQ	O CIQ recomenda que a vacina HD seja privilegiada em detrimento da vacina com adjuvante e da vacina de dose padrão em pessoas com 75 anos ou mais com doenças crônicas (80).
Europa	ECDC	Realizou uma revisão sistemática identificando que de forma geral, <b>vacinas de alta dosagem contra influenza provém maiores níveis de proteção contra os vírus</b> . O perfil de segurança das vacinas de alta dosagem evidencia um nível maior de eventos adversos, porém, isso é justificado pela alta dosagem (81).
Alemanha	STIKO	Recomenda a vacinação anual no outono com uma vacina inativada <b>alta dosagem</b> contendo a atual combinação de antígenos recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (82).
Estados Unidos	CDC	Recomenda a vacina <b>de alta dosagem</b> para o grupo de 60 anos ou mais (83).
Austrália	NCIRS	Recomenda preferencialmente o uso da vacina tri ou tetravalente de <b>alta dosagem</b> para o grupo de 60 anos ou mais ao invés da vacina tetravalente de dosagem normal (84).
Brasil	SBIM	Recomenda a imunização contra influenza preferencialmente com a vacina de <b>alta dosagem</b> em dosagem única anual para o idoso acima de 60 anos (85,86).
Brasil	DEIC/SBC	Reconheceu uso da vacina <b>de alta dosagem</b> para a população de 60 anos ou mais caso haja disponibilidade (87).
Brasil	SBPT	Reconhece a vacina de <b>alta dosagem</b> para a população de 60 anos ou mais (88).
Brasil	SBOC	Recomenda-se o uso preferencial da HD4V para pessoas com 60 anos ou mais, em especial para aquelas imunodeprimidas (89).
França	SFGG	Recomenda fortemente o uso da vacina contra influenza em <b>alta dosagem</b> para pessoas com 65 anos ou mais, dada a eficácia clínica superior que demonstrou nesta população em comparação com vacinas de dosagem padrão (90).

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DEIC/SBC: Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia; ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control; NACI: National Advisory Committee on Immunization; NCIRS: National Centre for Immunisation Research and Surveillance; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; SFGG: Société Française de Gériatrie et Gériatologie; STIKO: Standing Committee on Vaccination; SBIM: Sociedade Brasileira de Imunizações.

## 1.6. Carga da doença

Embora os efeitos de infecções por influenza e seus desdobramentos possam variar amplamente e sejam determinados por vários fatores, incluindo as características dos vírus circulantes, a época da temporada, o desempenho da vacina na proteção contra a doença e o número de pessoas vacinadas, eles representam um ônus substancial para a saúde das pessoas no Brasil e no mundo, todos os anos (35, 60, 97).

### 1.6.1. Custos diretos e indiretos com influenza e complicações

A doença causa importante impacto econômico não apenas para o sistema de saúde, mas para a sociedade como um todo. Além de gastos relacionados ao diagnóstico e tratamento, a influenza está associada a um importante custo indireto. Um estudo destacou as evidências recentes que sustentam o ônus da influenza além da doença respiratória: em particular, os autores destacam as consequências mais amplas da influenza como um gatilho para eventos cardiovasculares, exacerbação de condições crônicas subjacentes, maior suscetibilidade a infecções bacterianas secundárias e declínio funcional (6). Além disso, em comparação com outras doenças importantes preveníveis por vacina em adultos (coqueluche, doença pneumocócica e herpes zoster), a influenza representa a contribuição mais significativa em termos de incidência de doença e impacto econômico.

Considerando custos diretos médicos e custos relacionados a perda de produtividade e vidas perdidas, a carga econômica total de epidemias anuais de influenza nos Estados Unidos foi estimada em cerca de 87 bilhões de dólares por ano. Já em países de baixa e média renda, o gasto anual com influenza pode representar até 8% do produto interno bruto (PIB), e estima-se que no Brasil pode variar entre 2% e 5% (92).

Usando dados do sistema de vigilância de base populacional dos EUA, a Rede de Vigilância de Hospitalização por influenza (FluSurv-NET), avaliou-se a gravidade dos resultados associados à influenza em indivíduos hospitalizados com infecções pelo vírus influenza confirmadas em laboratório durante as temporadas de influenza de 2010-11 a 2018-19. Os resultados mostraram que mais de uma em cada seis pessoas hospitalizadas com influenza tiveram desfechos graves, como internação em unidade de terapia intensiva (UTI), uso de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea, e morte em um subconjunto de pessoas hospitalizadas com influenza durante nove temporadas nos Estados Unidos.

No Brasil, utilizando um modelo econômico e dados da literatura e de uma base de dados censitária para fins de reembolso (Sistema de Informações Hospitalares [SIH]/SUS), foi calculado o número de casos esperados de influenza resultantes em visitas ambulatoriais, internações e mortes atribuídas à doença no Brasil. Para a construção do modelo econômico, foram considerados custos obtidos por meio dos dados extraídos do Datasus e de fontes publicamente disponíveis para a atenção pública e para a atenção privada, respectivamente. Foram estimados 14,93 milhões de casos de influenza no Brasil no ano de 2019, sendo 11,62 milhões no SUS e o restante no Sistema de Saúde Suplementar (SSS). Além disso, estimou-se aproximadamente 97 mil hospitalizações por ano, decorrentes de influenza, com 5,8 milhões de visitas ambulatoriais. Nos cálculos apresentados, aproximadamente 12 milhões de dias de produtividade foram perdidos para a doença e 79 mil anos de vida foram perdidos para a morte em um ano (92). A população com idade maior ou igual a 50 anos representou aproximadamente 1,8 milhão (12%) dos casos de influenza. Entretanto, o número de mortes (6 mil mortes; 91%) e os anos de vidas perdidos (67 mil anos; 86%) nessa faixa etária foram significativamente maiores do que o número observado na população com idade entre 0 e 49 anos (92).

O impacto econômico da influenza no Brasil foi estimado em aproximadamente 5,6 bilhões de reais em um ano (92). Estratificado por faixa etária e de acordo com o tipo de custo, o impacto econômico referente aos custos diretos médicos representou 1,3 bilhão (23% do total), enquanto os custos indiretos foram estimados em 3,9 bilhões (69% do total). Além disso, 66% (2,5 bilhões) dos custos indiretos ocorreram na população com idade maior ou igual a 50 anos, sendo 2,3 bilhões atribuídos aos custos indiretos relacionados aos anos de vida perdidos. Os custos médicos diretos somaram aproximadamente 24% (1,3 bilhão) do custo total, sendo o SUS o responsável pela maior parte desses custos (835 milhões). O Sistema de Saúde Suplementar, apesar de atender aproximadamente 25% dos casos, representou 36% (477 milhões) do custo médico direto total. Esse resultado é consistente

---

com outros estudos nos quais são observados valores de custo indireto superiores aos atribuídos aos custos diretos médicos (92). Os custos no contexto do SUS, foram calculados considerando apenas aqueles reembolsados pela esfera federal, no entanto o modelo tripartite preconiza que os gastos sejam financiados por municípios, estados e União. Dessa forma, os custos decorrentes do manejo da influenza no Brasil, especialmente relacionados ao SUS, podem estar subestimados na presente análise (92).

### 1.6.2. O impacto da morte precoce de idosos na renda familiar

A mortalidade precoce de idosos pode comprometer parcial ou totalmente a renda de muitas famílias brasileiras que contam com a contribuição financeira dos idosos para o sustento mensal, conforme demonstrado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) Contínua em 2019. Mesmo na condição de dependência, os idosos aportam uma contribuição importante no orçamento destes domicílios, ou seja, por um lado necessitam de ajuda e, por outro, proveem ajuda.

De acordo com dados da PNAD Contínua, em 2019, dos 72,6 milhões de domicílios brasileiros, 35% tinham pelo menos um idoso residindo. Nestes domicílios moravam 65,3 milhões de pessoas, em média 2,6 pessoas por domicílio, das quais 30,9 milhões eram não idosos. Dentre os não idosos, 16,9 milhões não trabalhavam (93). A Tabela 2 apresenta o total de domicílios e a população residente, classificada em três categorias de domicílios: (1) Número total de domicílios com idosos; (2) Número de domicílios onde a renda do idoso responde por mais de 50% da sua renda; (3) Número de domicílios onde a renda do idoso é a única fonte de renda.

**Tabela 2.** Número de domicílios e moradores segundo algumas categorias dos domicílios (Brasil, 2019)

	Número (Em Mil)	Residentes (Em Mil)			
		Total	Idosos	15-59 anos	<15 anos
Total de Domicílios	72.631,5	209.496,5	34.361,4	133.682,6	41.452,5
Domicílios com Idosos	25.396,5	65.283,2	34.361,4	25.612,7	5.309,1
Domicílios cuja renda do Idoso é >50%	15.417,4	32.152,1	20.070,1	9.864,1	2.217,9
Domicílios com apenas a renda do Idoso	13.508,5	24.450,4	19.512,4	4.027,7	910,3

Fonte: PNAD Contínua, 2019 (93)

Os idosos contribuíam com 70,6% da renda destes domicílios e 62,5% de sua renda vinha de aposentadorias ou pensões (Tabela 3). No entanto, a renda do trabalho constituía 28,5% dessa renda, já que um terço dos idosos do sexo masculino e 15% das mulheres idosas que residiam nesses domicílios estavam ocupados (93).

**Tabela 3.** Composição da renda do idoso segundo o tipo de domicílio (Brasil, 2019)

	% da renda do idoso na renda dos domicílios	Renda média domiciliar per capita	% da renda do idoso da Seguridade Social	% da renda do idoso do trabalho
Domicílios com Idosos	70,6	1.491,2	62,5	28,5
Domicílios cuja renda do Idoso é >50%	90,1	1.772,2	59,0	31,3
Domicílios com apenas a renda do Idoso	100,0	1.666,8	64,6	25,2

Fonte: PNAD Contínua, 2019 (93)

A Tabela 4 mostra a proporção de homens e mulheres, adultos e idosos que estavam ocupados nos três tipos de domicílios de idosos considerados. Levando em consideração a alta dependência da renda dos idosos, observou-se que em 60,7% dos domicílios com idosos ou em 18,6% do total dos domicílios brasileiros, a renda destes era responsável por mais de 50% da renda dos mesmos (93).

**Tabela 4.** Composição da força de trabalho dos domicílios com idosos (Brasil, 2019)

	Domicílios		
	Com Idosos em Geral	Renda do Idoso é >50%	Apenas a renda do Idoso
<b>Homens</b>			
<b>Idosos</b>			
% em relação à população	32,7	40,5	28,3
% em relação aos ocupados do domicílio	22,5	37,5	56,7
<b>Pop 20-59</b>			
% em relação à população	66,4	49,2	3,9
% em relação aos ocupados do domicílio	31,9	18,4	3,1
<b>Mulheres</b>			
<b>Idosos</b>			
% em relação à população	15,0	18,3	14,6
% em relação aos ocupados do domicílio	13,2	21,4	37,0
<b>Pop 20-59</b>			
% em relação à população	53,3	39,1	2,3
% em relação aos ocupados do domicílio	29,6	20,4	2,6

Fonte: PNAD Contínua, 2019 (93)

Em 21,2% dos domicílios brasileiros, no mínimo 50% da sua renda dependia da renda dos idosos. A renda mensal per capita desses domicílios era de R\$ 1.772,2. Se esses idosos morressem, o rendimento médio per capita cairia para R\$ 529,2. Ou seja, o impacto seria muito grande, uma redução de quase 75% que afetaria cerca de 12,1 milhões de pessoas, sendo 2,2 milhões com menos de 15 anos e as tornaria também muito dependente da renda do trabalho dos não idosos, 83,2% (93).

A outra categoria composta pelos domicílios que contavam apenas com a renda dos idosos representava 18,6% dos domicílios brasileiros. A morte desses idosos levaria à renda zero cerca de cinco milhões de pessoas não idosas, já que não contavam com a renda de trabalho ou de outra fonte (93).

### 1.6.3. Desafios para o sistema de saúde e proposta de incorporação da vacina trivalente de alta dosagem contra influenza para idosos

O envelhecimento saudável é definido pela OMS como o processo de desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional que possibilita o bem-estar na terceira idade (94). Essa habilidade depende das capacidades físicas e mentais de um indivíduo e do ambiente em que habita (95). Conforme descrito no Relatório Mundial da OMS sobre Envelhecimento e Saúde, enquanto a capacidade intrínseca tende a diminuir com o aumento da idade, uma característica primária das idades mais avançadas é a grande diversidade. Mesmo nos ambientes mais pobres, uma pessoa de oitenta anos pode ser saudável, independente e vibrante, enquanto uma pessoa de sessenta pode precisar de cuidados e apoio significativos. A idade cronológica é, portanto, um marcador fraco do

estado de saúde e não existe uma idade fixa para a “senilidade”. Tradicionalmente, as Nações Unidas e a maioria dos pesquisadores têm usado medidas e indicadores de envelhecimento da população que se baseiam principalmente ou inteiramente na idade cronológica das pessoas, definindo idosos como aqueles com 60 ou 65 anos ou mais. Isso fornece uma maneira simples, clara e facilmente replicável de medir e acompanhar vários indicadores de envelhecimento da população (96).

Como demonstrado ao longo deste documento, a infecção por influenza e suas complicações para além da doença respiratória clássica em idosos estão associadas a uma alta morbimortalidade e elevado ônus econômico para os sistemas de saúde, os indivíduos, seus familiares e toda a sociedade. No Brasil, ressaltam-se os seguintes dados (92):

- Casos de influenza: Em 2019, foram estimados 14,93 milhões de casos de influenza no Brasil. Desses, 11,62 milhões ocorreram no Sistema Único de Saúde (SUS), e o restante no Sistema de Saúde Suplementar.
- Hospitalizações e Visitas Ambulatoriais: A doença resultou em cerca de 97 mil hospitalizações por ano e 5,8 milhões de visitas ambulatoriais.
- Perda de Produtividade e Anos de Vida: Aproximadamente 12 milhões de dias de produtividade foram perdidos devido à influenza, e 79 mil anos de vida foram perdidos em um ano.

A Política Nacional do Idoso, publicada como lei nº 8.842, de 4 de janeiro de 1994, estabelece que deve ser garantido ao idoso “a assistência à saúde, nos diversos níveis de atendimento do Sistema Único de Saúde” e que é competência da área da saúde “prevenir, promover, proteger e recuperar a saúde do idoso, mediante programas e medidas profiláticas” (97).

Nesta linha, o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), em sua última edição (2023) (98), aponta que os avanços tecnológicos têm favorecido uma maior sobrevivência e, com isso, maior engajamento de idosos em atividades ocupacionais e de lazer, o que os torna mais expostos a doenças imunopreveníveis. O Manual destaca a imunossenescência como fator importante na diminuição da resposta imune às vacinas na população acima de 60 anos, sobretudo quando associada a comorbidades comuns nessa época da vida. O documento também cita que nos CRIE a vacina pode ser obtida inclusive fora do período de campanha, para os grupos especiais. No entanto, as vacinas atualmente utilizadas no PNI contra influenza para pessoas com 60 anos ou mais são trivalentes de dosagem padrão.

Como apresentado na seção de “Guias de prática clínica e recomendações quanto à vacina de alta dosagem contra influenza para idosos”, a vacinação rotineira de pessoas acima de 60 anos contra influenza utilizando vacina de alta dosagem para a proteção de indivíduos de alto risco contra a doença

---

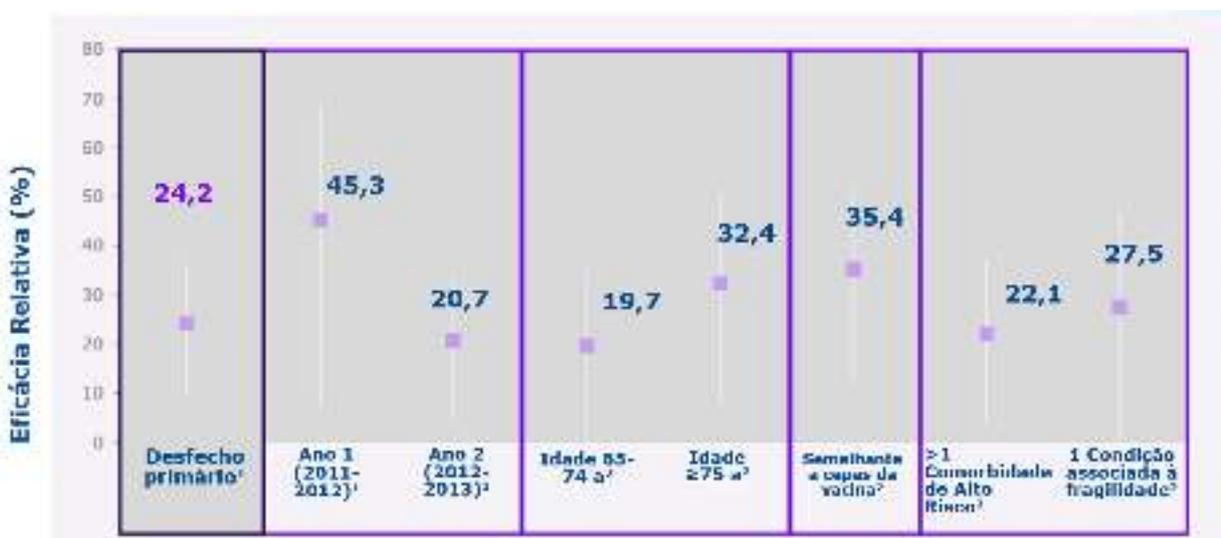
grave e complicações em decorrência de infecção por influenza já é realidade em muitos países onde a sua efetividade é incontestável (99).

A vacina de alta dosagem (HD-TIV) é uma vacina contra influenza contendo 60 mcg de HA de cada uma das 3 cepas de influenza A/B. Contém quatro vezes a quantidade de HA em comparação com as vacinas de dosagem padrão (SD-TIV). **A HD-TIV foi projetada especificamente para reforçar a proteção anual em idosos, que tem uma resposta imune mais fraca às vacinas de dosagem padrão, devido à imunossenescência, fragilidade, e condições subjacentes, deixando-os mais suscetíveis a complicações e conseqüentemente, aumentando o ônus humanístico, econômico e social (100–102).**

**A HD-TIV é a única vacina contra influenza com eficácia superior comprovada em relação à SD-TIV em ensaio clínico randomizado em adultos com 65 anos ou mais (100,101,103,104).**

No ensaio clínico randomizado que contou com quase 32 mil participantes, DiazGranados e colaboradores (2014) (105) demonstraram que a eficácia relativa de HD-TIV foi maior quando comparada a SD-TIV (24,2%; IC 95% 9,7 a 36,5) pelo menos 14 dias após a vacinação (desfecho primário). Esse resultado foi confirmado para diferentes subgrupos (Figura 8). Além disso, a maioria das taxas de pneumonia, doenças cardiorrespiratórias, hospitalizações, consultas médicas não rotineiras e uso de medicamentos foi menor para os participantes do grupo da HD-TIV do que para os do grupo da SD-TIV. Com relação à segurança, o risco relativo de ter pelo menos um evento adverso grave com o a HD-TIV, em comparação com o a SD-TIV foi estatisticamente menor (RR 0,92; IC 95%, 0,85 a 0,99). O estudo concluiu que, em idosos com idade 65 anos de idade ou mais, a HD-TIV induziu respostas de anticorpos significativamente mais elevadas e proporcionou uma melhor proteção contra influenza confirmada em laboratório do que a SD-TIV (105).

**Figura 8.** Eficácia relativa da vacina de alta dosagem em comparação a vacina de dosagem padrão contra influenza confirmada em idosos, considerando diferentes faixas etárias e comorbidades/condições de fragilidade, ao longo de mais de duas temporadas de gripe



Fonte: Elaborado a partir de DiazGranados e colaboradores, 2014 (105)

DiazGranados e colaboradores (2015a) (100) seguiram os participantes do ensaio clínico durante 6-8 meses após a vacinação para verificar a ocorrência de influenza. A eficácia da HD-TIV em relação à SD-TIV para a doença semelhante à influenza definida por protocolo (PD-ILI) foi registrada para idosos de 65-74 anos como 19,7% (0,4%; 35,4%) e para aqueles  $\geq 75$  anos foi de 32,4% (8,1%; 50,6%). As taxas de inibição relativa da hemaglutinação foram significativamente mais elevadas entre os receptores de HD-TIV para todas as cepas e em todos os subgrupos. **O estudo concluiu que a HD-TIV proporciona benefícios superiores aos da SD-TIV em idosos  $\geq 65$  anos, independentemente da idade e da presença de comorbidades ou condições de fragilidade.**

Adicionalmente, os estudos de Lee e colaboradores (2018, 2021 e 2023) (103,104,106) evidenciaram que a HD-TIV proporciona maior proteção contra complicações graves relacionadas à influenza, como pneumonia e internações cardiorrespiratórias vs. vacinas dosagem padrão. As evidências de 12 temporadas de influenza de estudos randomizados e do mundo real em mais de 45 milhões de participantes, incluindo mais de 29 milhões de pessoas que receberam HD-TIV, demonstraram que a HD-TIV foi mais eficaz do que a SD-TIV na redução da influenza e dos resultados graves associados em pessoas com idade  $\geq 65$  anos, independentemente da idade ou das características da temporada de influenza (106).

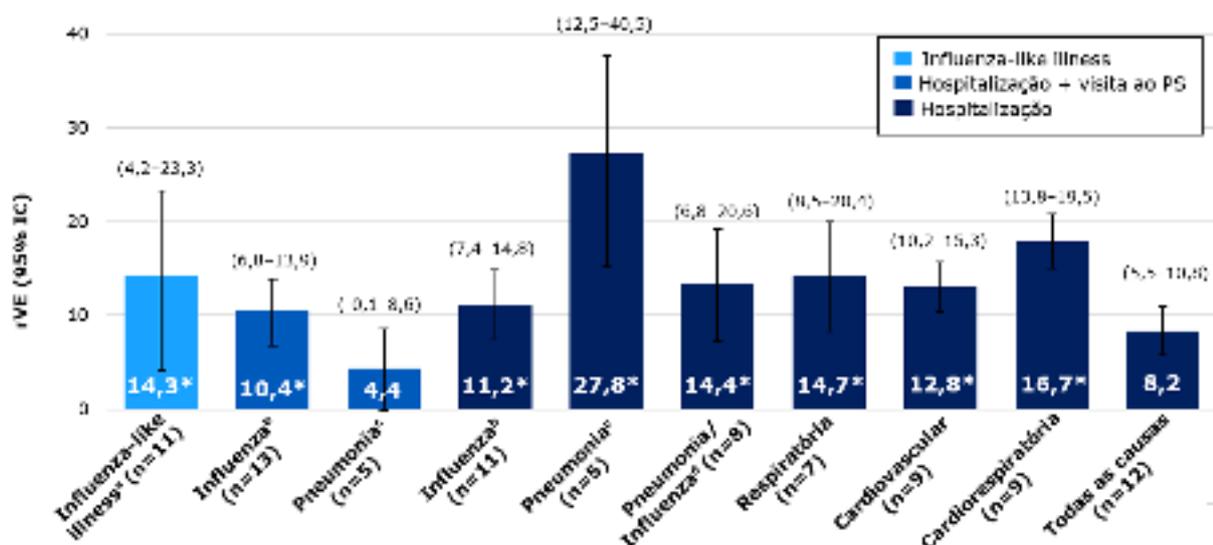
Com esses estudos, conclui-se que a **vacina de alta dosagem é consistentemente mais efetiva que a vacina de dosagem padrão** com relação à ocorrência da infecção por influenza e com relação a outros desfechos importantes, como as hospitalizações por influenza, pneumonia, influenza ampliada (Pneumonia/influenza), doenças respiratórias, problemas cardiovasculares e cardiorrespiratórios e por todas as causas, em idosos em 12 anos de estudos (Figura 9) (106). Isso é consistente com as análises realizadas por várias autoridades de saúde, incluindo os EUA (CDC/ACIP) (83), Europa (ECDC) (81), Alemanha (STIKO) (82), Austrália (NCIRS/ATAGI) (84) e Canadá (NACI) (79), cada uma delas destacando a maior qualidade e o grande e robusto volume de dados que apoiam a melhor proteção conferida pela HD-TIV em relação à SD-TIV contra a gripe em pessoas com idade  $\geq 65$  anos. Há estudos em andamento para fortalecer a estimativa da eficácia e efetividade do HD-TIV em relação ao SD-TIV contra desfechos graves, incluindo hospitalização como desfecho primário em idosos, graças a estudos pragmáticos randomizados em larga escala, integrando a randomização à prática clínica de rotina e aproveitando a coleta de dados baseada em registros para acompanhamento.

Pepin S. e colaboradores (2021) (107) realizaram um estudo de fase III, aleatorizado, modificado, duplo cego (NCT04024228) para avaliar a imunogenicidade e a segurança de uma vacina tetravalente de alta dosagem contra influenza inativada (IIV4-HD) em comparação com uma vacina tetravalente de dosagem padrão contra influenza (IIV4-SD) em pessoas saudáveis com idades  $\geq 60$  anos. Apesar de não focar em vacina trivalente, esse estudo dá uma perspectiva importante sobre a segurança de uma vacina de alta dosagem em comparação à uma de dosagem padrão. A vacina de alta dosagem e a de dosagem padrão continuam nas recomendações da OMS/UE para a temporada de influenza do

---

Hemisfério Norte de 2019-2020: A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria e B/Yamagata. O estudo relatou os resultados de 1.528 participantes aleatorizados para a vacina de alta dosagem ou para a de dosagem padrão. A eficácia foi aferida 28 dias após a vacinação, os títulos médios geométricos (GMTs) de HAI foram medidos para imunogenicidade. A vacina de alta dosagem induziu uma resposta imune superior à de dosagem padrão em termos de GMTs nos participantes com idades compreendidas entre os 60 e os 64 anos e nos participantes com idades  $\geq 65$  anos para as quatro cepas de influenza e a vacina de alta dosagem induziu taxas de GMTs mais elevadas nos participantes com idades compreendidas entre os 60 e os 64 anos do que nos participantes com idades  $\geq 65$  anos. As taxas de soroconversão foram mais elevadas para a alta dosagem do que para a dosagem padrão em cada grupo etário para todas as cepas de influenza. Relativamente à avaliação da segurança, o autor referiu que **ambas as vacinas, de dosagem alta ou padrão, foram bem toleradas** em participantes com idade  $\geq 60$  anos, não tendo sido identificadas preocupações de segurança. O estudo conclui que a vacina de alta dosagem gerou uma imunogenicidade superior à de uma vacina de dose padrão e foi bem tolerada, sem preocupações de segurança importantes em adultos  $\geq 60$  anos de idade.

**Figura 9.** Resultados da metanálise de eficácia relativa (rVE) da vacina de alta dosagem em relação à infecção por influenza, hospitalizações, e hospitalizações e visita ao pronto socorro



\* $p < 0,05$ ; a: Doença semelhante à gripe provável/confirmada por laboratório; b: Hospitalizações codificadas CID-9-CM 487; c: Hospitalizações codificadas CID-9-CM 480–486; d: Hospitalizações codificadas CID-9-CM 480–488; IC: intervalo de confiança; PS: pronto-socorro; HD: alta dosagem; rVE: eficácia/efetividade relativa da vacina; ECR: ensaio clínico randomizado.

Fonte: Elaborado a partir de Lee e colaboradores, 2023 (106)

Como a vacina de alta dosagem contra a influenza já está disponível nos EUA há mais de 10 anos, Net e colaboradores (108) estimaram o impacto na saúde pública e a economia de custos nos EUA incorrida após a administração da vacina de alta dosagem contra influenza em uma população de adultos com 65 anos de idade ou mais em comparação com as vacinas de dosagem padrão ao longo de nove temporadas. A administração da HD-TIV foi considerada econômica ou custo-efetiva em comparação com a vacina de dosagem padrão e outras opções de vacinação atuais. **A redução das**

**complicações cardiovasculares e respiratórias decorrentes da influenza foi o fator mais importante para esses benefícios econômicos.**

Por meio dessa abordagem de modelagem, estima-se que o uso da vacina de alta dosagem contra influenza tenha resultado em 1.333.479 casos de influenza evitados, incluindo 769.476 visitas médicas, 40.004 atendimentos no departamento de emergência, 520.342 hospitalizações cardiorrespiratórias e 73.689 mortes em um período de 10 anos. Dessa forma, isso gerou uma economia de US\$ 4,6 bilhões, o que se traduz em um retorno sobre o investimento de 214,4% (108).

Está posta a necessidade médica não atendida e toda a carga humanística e econômica da infecção por influenza para a população de pessoas idosas. A vacina trivalente contra influenza de alta dosagem, é capaz de impactar rápida e positivamente nessa notável questão de saúde pública.

Propõe-se a incorporação da vacina trivalente **de alta dosagem** contra influenza ao Calendário Nacional de Vacinação para pessoas com 80 anos de idade ou mais.

---

## **2. INFORMAÇÕES SOBRE A TECNOLOGIA**

VACINA: vacina influenza, trivalente – fragmentada, inativada.

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Suspensão injetável. 1 dose de 0,5 mL.

Cepas do Hemisfério Sul.

### **2.1. Indicações e contraindicações**

#### **2.1.1. Indicação em bula do produto**

A vacina é indicada para a imunização ativa para a prevenção da influenza causada pelos tipos A e B de vírus influenza contidos nesta vacina para indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (109).

#### **2.1.2. Indicação proposta para incorporação**

A vacina é indicada para a imunização ativa para a prevenção da influenza causada pelos tipos A e B de vírus influenza contidos nesta vacina para indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos.

#### **2.1.3. Contraindicações e precauções**

A vacina é contraindicada para qualquer pessoa com reação de hipersensibilidade sistêmica conhecida após a administração anterior de qualquer vacina influenza ou a qualquer componente da vacina (ovo ou derivados de ovo).

Antes de qualquer vacinação, todas as precauções conhecidas devem ser tomadas para prevenir reações de hipersensibilidade. Isso inclui uma revisão do histórico de vacinação anterior do paciente com relação à possível hipersensibilidade à vacina ou vacinas semelhantes. Não deve ser administrada por injeção intravascular.

Síndrome de Guillain-Barré (SBG): Tem sido temporalmente associada com a vacina. Esta, deve ser administrada a indivíduos com histórico prévio de Síndrome de Guillain-Barré somente baseado na consideração cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos.

Tratamentos ou condições imunossupressoras: A imunogenicidade da vacina pode ser reduzida pelo tratamento imunossupressor ou em indivíduos com síndromes de deficiência imunológicas. Nesses casos, recomenda-se adiar a vacinação até depois do tratamento imunossupressor ou resolução da condição imunossupressora, se possível.

---

## 2.2. Características farmacológicas

Após a infecção pelo vírus Influenza, a gripe e suas complicações se seguem. A mutação antigênica do vírus é a base das epidemias e razão para a implementação de novas cepas nas vacinas a cada ano. Portanto, a vacinação anual é sempre recomendada, prevenindo o decaimento da imunidade contra o vírus durante o período pós vacina, e visando a prevenção contra as novas cepas passíveis de causar epidemias.

## 2.3. Custo de aquisição

Para a vacinação com HD-TIV, foi utilizado o preço disponibilizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) no mês de março de 2024 (1), com um desconto de 18%. O preço oferecido para a vacina HD-TIV é de R\$ 134,03 por seringa.

**Tabela 5.** Preço CMED e preço oferecido para a aquisição.

Registro	Descrição	PMVG 0%	Desconto	Preço com desconto	Fonte
1832603470011	Vacina trivalente contendo 120 mcg/mL das cepas tipo A (H3N2 e H1N1) e tipo B – seringa preenchida contendo 0,5 mL*	R\$ 162,80	18%	R\$ 134,03	CMED PMVG 0% 03/24

Legenda: DLOG: departamento de logística do Ministério da Saúde. \*Apresentação disponível apenas para dez seringas.  
Fonte: elaboração própria.

---

### 3. EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA VACINA DE ALTA DOSAGEM CONTRA INFLUENZA EM IDOSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

#### 3.1. Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática da literatura (RSL) foi avaliar eficácia, segurança e efetividade da vacina inativada de alta dosagem contra influenza (HD-TIV) em idosos (idade  $\geq 80$  anos).

**A pergunta norteadora do estudo:** “Qual é a eficácia, a efetividade, a segurança e a duração da proteção da vacina de alta dosagem contra influenza na prevenção de desfechos clínicos, em idosos com 80 anos ou mais?”

#### 3.2. Método

Todas as evidências científicas disponíveis sobre vacina de alta dosagem contra influenza para pacientes idosos na prevenção de desfechos clínicos foram reunidas nesta RSL, que foi conduzida de acordo com as recomendações do *Centre for Reviews and Dissemination (University of York)* (110), e relatada de acordo com a Recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (111), as “Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde” (112) e as recomendações do *“Handbook for Systematic Reviews of Cochrane Interventions”* (113).

A elaboração da estratégia de busca e a execução da RSL foram conduzidas a partir do estabelecimento da questão de pesquisa como critérios de inclusão/exclusão, cuja estrutura é apresentada na Tabela 6. Foram consideradas as evidências existentes para idosos em geral (80 anos de idade ou mais). Dados específicos para a população mais velha foram descritos quando fornecidos pelos autores.

**Tabela 6.** Critérios de inclusão/exclusão para preparar a revisão sistemática segundo o acrônimo PICOS

PICOS	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<b>População</b>	Idosos (80 anos de idade ou mais)	Publicações sem dados claros sobre grupos/subgrupos etários
<b>Intervenção</b>	Vacina trivalente de alta dosagem contra influenza	Qualquer outra intervenção não especificada nos critérios de inclusão
<b>Comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Vacina de dosagem padrão contra influenza</li><li>Sem vacinação</li></ul>	Qualquer comparador não especificado nos critérios de inclusão
<b>Desfechos</b>	<p><b>Desfechos críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Mortalidade</li><li>Eficácia absoluta e relativa entre os comparadores</li><li>Eventos adversos</li></ul>	Outros desfechos que não os especificados na coluna de inclusão
	<p><b>Desfechos importantes:</b></p>	

---

PICOS	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizações por todas as causas</li> <li>Hospitalizações cardiorrespiratórias/ respiratórias</li> <li>Hospitalizações por influenza</li> <li>Número de casos de influenza diagnosticados</li> <li>Reatogenicidade, efeitos adversos</li> </ul>	
<b>Tipo de Estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensaio clínico randomizado</li> <li>Estudos observacionais: Estudos de coorte (prospectivos/retrospectivos)</li> <li>Revisões sistemáticas da literatura, com ou sem meta-análise (RSL/MA)</li> </ul>	Revisões de literatura/revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, estudos em animais, resumos de congressos, livros, capítulos, editoriais, notas, comentários, notícias, cartas, opiniões de especialistas, outros

Fonte: elaboração própria.

### 3.3. Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade para inclusão ou exclusão de estudos foram definidos de acordo com a estrutura de população, intervenção, comparador, desfecho e delineamento do estudo (PICOS), resumidos na Tabela 6.

A estratégia de busca foi realizada em 18/02/2024 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As estratégias de busca utilizadas para cada base de dados são apresentadas na Tabela 7.

**Tabela 7.** Estratégias de busca para as diferentes bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Publicações recuperadas 29/08/2023
Medline via PubMed	(((Aged[MeSH Terms]) OR (elderly[Title/Abstract])) AND (((trivalent[Text Word]) OR (quadrivalent[Text Word])) OR (tiv[Text Word])) OR (qiv[Text Word])) AND (((("high-dose"[Text Word]) OR ("high dose"[Text Word]) OR ("standard-dose"[Text Word]) OR (standard dose[Text Word]) OR (standard dose[Text Word]) OR (sd[Text Word]) OR (hd[Text Word])) AND (((influenza vaccine[MeSH Major Topic]) OR (efluelda[Text Word]) OR (fluzone[Text Word]) OR ("Fluzone High-Dose"[Supplementary Concept])) OR ("fluzone senior"[Text Word]))	111
Embase	aged'/exp AND ('trivalent':ti,ab,kw OR 'quadrivalent':ti,ab,kw OR 'tiv':ti,ab,kw OR 'qiv':ti,ab,kw) AND ('high-dose':ti,ab,kw OR 'high dose':ti,ab,kw OR 'standard-dose':ti,ab,kw OR 'standard dose':ti,ab,kw OR 'sd':ti,ab,kw OR 'hd':ti,ab,kw) AND ('influenza vaccine'/exp OR 'efluelda':ti,ab,kw OR 'fluzone':ti,ab,kw OR 'fluzone senior':ti,ab,kw)	161
Lilacs	(( (mh:"Idoso")) OR (elderly)) AND ((trivalent) OR (quadrivalent) OR (tiv) OR (qiv)) AND ((("high-dose") OR ("high dose") OR ("standard-dose") OR ("standard dose") OR (sd) OR (hd)) AND (( (mh:"Vacinas contra influenza")) OR ((efluelda) OR (fluzone) OR ("fluzone high-dose") OR ("fluzone senior")))) AND ( db:"LILACS")	97

Legenda: Embase: *Excerpta Medica dataBASE*; MedLine: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

Fonte: elaboração própria.

Não foram utilizados limites geográficos ou temporais. Foram estruturadas estratégias de busca abrangentes utilizando operadores booleanos, de truncagem e de proximidade adaptados a cada base de dados. Foram utilizados vocabulário controlado *Medical Subject Headings* [MeSH] adotado para MEDLINE®, Emtree [EMB] adotado para EMBASE® e Descritores em Ciências da Saúde [DeCS] para LILACS. As duplicatas foram removidas automaticamente utilizando o *software* de gestão de referências Endnote®.

Realizou-se busca manual nas revisões sistemáticas recuperadas a fim de identificar possíveis estudos adicionais.

### **3.4. Seleção dos estudos e extração de dados**

Todos os registros identificados por meio das pesquisas nas bases de dados foram exportados para o software de gestão bibliográfica EndNote®, a fim de excluir as publicações em duplicata recuperadas nas bases de dados. Após a exportação das citações para o Microsoft Excel®, foi efetuada a deduplicação completa. As referências foram adicionadas ao software Rayyan® para triagem dos estudos por título e resumo por dois revisores independentes. Nos casos de conflitos, estes foram resolvidos por consenso pelos revisores. O processo de seleção de cada estudo baseou-se nos critérios de inclusão/exclusão pré-estabelecidos de acordo com a pergunta PICOS, apresentada na Tabela 6. A primeira etapa de triagem foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos encontrados previamente nas bases de dados. Os estudos que não se encaixaram nos critérios de elegibilidade não foram selecionados, e os demais seguiram para a segunda etapa, cuja seleção foi realizada por meio da leitura do texto completo das publicações. As publicações excluídas nesta fase foram justificadas (conforme apresentado em APÊNDICES). As etapas do processo de seleção dos estudos estão sumarizadas no fluxograma PRISMA. As publicações incluídas tiveram seus dados extraídos em uma planilha no MS Excel®. Uma síntese dos estudos incluídos é apresentada a partir da seção 3.6, de Resultados.

### **3.5. Qualidade metodológica e certeza de evidência**

A qualidade metodológica dos estudos incluídos seguiu o estabelecido nas Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (112). Os ECR e os estudos observacionais foram avaliados utilizando as ferramentas *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0 - *Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*) (114) e ROBINS-I ("*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*"), respectivamente (115). Por último, a qualidade metodológica das RSL foi avaliada utilizando a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2) (68), e o sistema GRADE (116).

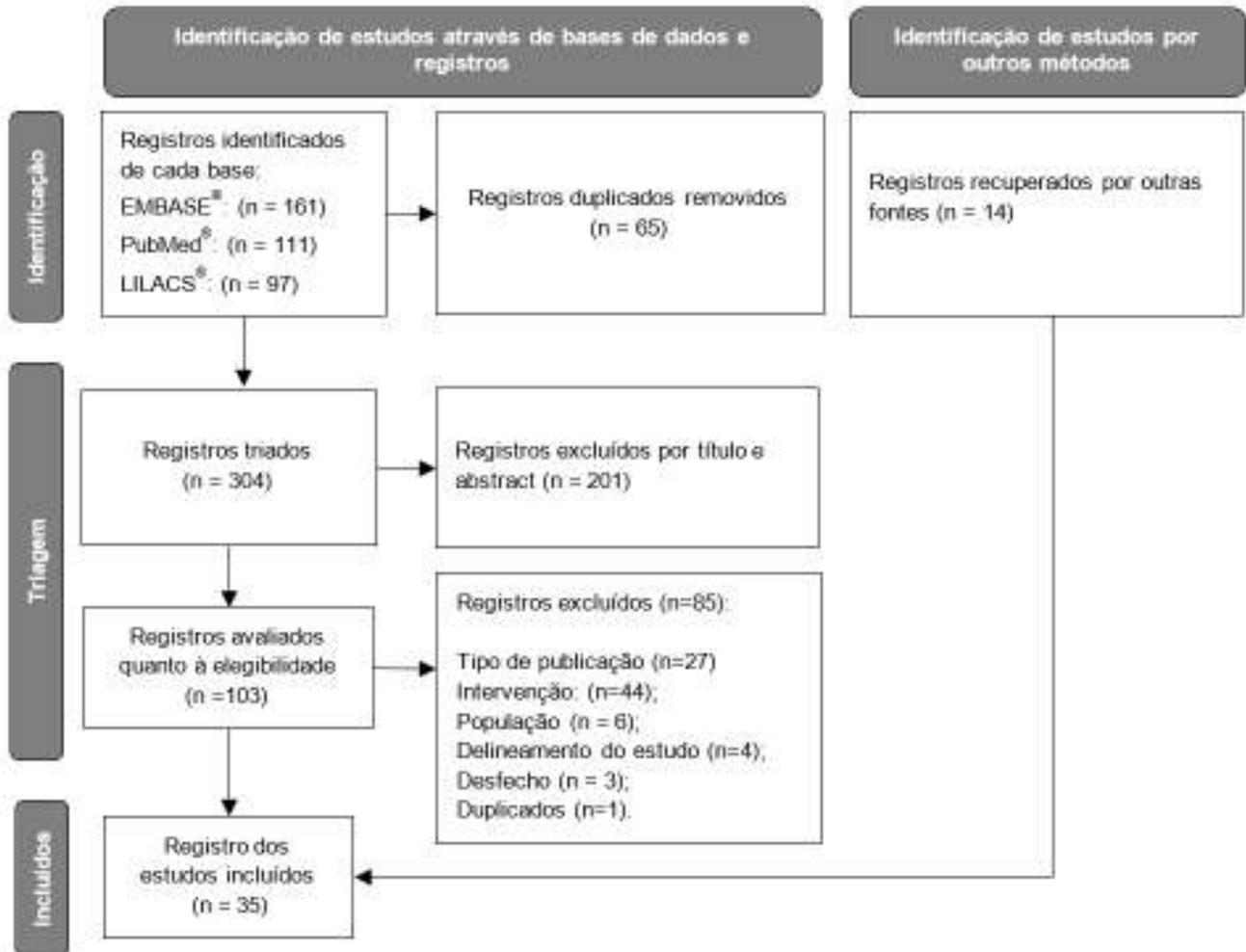
### **3.6. Resultados**

Por meio das buscas nas bases de dados eletrônicas, foram encontradas 369 publicações, das quais 65 eram duplicatas. Em seguida, 304 referências foram triadas por títulos e resumos, segundo os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Destas, 81 foram para a fase de leitura do texto completo, das quais 21 publicações foram incluídas. Foi feita busca manual nas RSL recuperadas a fim de identificar quaisquer publicações adicionais. Nesta fase, 14 publicações elegíveis foram identificadas, resultando, ao final, na inclusão de 35 referências. Os resultados destas são apresentados no presente relatório de RSL. Dado o número de estudos identificados, alguns foram priorizados para serem descritos segundo o ano de publicação (preferíveis os mais recentes), fase de

---

execução do ensaio clínico (preferíveis os ECR fases III, IV), tamanho de amostra e quantidade de desfechos relatados. Esses totalizaram 26 estudos. Os demais tiveram seus dados resumidos em tabelas. A sumarização dos estudos e os seus resultados se encontram nas Tabela 8.

**Figura 10.** Fluxograma do PRISMA



Fonte: Elaborado a partir de Page e colaboradores (2023) (111)

### 3.7. Estudos incluídos e sumarização dos resultados

Ao final, foram incluídos estudos primários e secundários, dos quais, 18 correspondem a ensaios clínicos randomizados (ECR) 14 e estudos observacionais e 3 RSL, com ou sem meta-análise.

Os ECRs reportaram desfechos clínicos para vacina de alta dosagem contra influenza em comparação com diferentes comparadores, sendo o mais comum a vacina de dosagem padrão. A maioria foram conduzidos na América do Norte e na Europa. Eles avaliaram a eficácia relativa da vacina de influenza inativada de alta dosagem (HD-TIV) e das vacinas de influenza de dosagem padrão (SD-TIV) para desfechos associados à influenza em idosos ( $\geq 65$  anos). O desfecho mais estudado foi a resposta imune, medida pelas taxas de inibição da hemaglutinação no título médio geométrico dos anticorpos detectados, e de soro conversão induzidas pelas vacinas. Todos os ensaios clínicos randomizados que compararam as vacinas de alta dosagem e de dosagem padrão mostraram

uma resposta imune superior para a vacina de alta dosagem. Uma sumarização desses estudos está apresentada na Tabela 8.

Os 18 estudos observacionais identificados relataram desfechos de interesse para a vacina de alta dosagem contra influenza. Ao longo de várias temporadas de influenza, os resultados frequentemente comunicados foram desfechos clínicos relacionados à influenza, como visitas médicas, hospitalizações, segurança, eventos adversos e mortalidade. Além disso, a eficácia relativa da vacina e os eventos adversos pós-vacinação também foram relatados. Os estudos relataram que a vacina de alta dosagem contra influenza era mais eficaz na prevenção de hospitalizações do que a vacina de dosagem padrão, tais como hospitalização relacionada à influenza/visita às urgências, hospitalização relacionada à pneumonia/visita às urgências e hospitalizações por todas as causas. Um estudo demonstrou que a vacina de alta dosagem não reduziu significativamente o risco cardiovascular temporal (117). Não foram relatadas novas preocupações de segurança para as vacinas de alta dosagem em relação às de dosagem padrão. As características dos estudos observacionais são apresentadas na Tabela 9.

Ensaio clínico e dados pós-licenciamento demonstram que o perfil de segurança da vacina de alta dosagem em adultos com 65 anos de idade ou mais é aceitável. As vacinas de alta dosagem provavelmente estão associadas a uma maior frequência de reações locais e sistêmicas, sendo esses sintomas tipicamente relatados como leves e transitórios por natureza.

As RSL procuraram avaliar a eficácia/efetividade relativa da vacina (rVE) de HD-TIV em comparação com as vacinas contra influenza de SD-TIV em idosos com idade  $\geq 65$  anos e relataram resultados por cepa circulante e correspondência antigênica. Os resultados de interesse envolveram a eficácia absoluta e relativa da vacina (rVE) com base em:

1. diagnóstico de influenza confirmada por laboratório;
2. diagnóstico clínico de influenza não confirmado por laboratório;
3. admissões hospitalares relacionadas à influenza; e
4. mortes relacionadas à influenza registradas  $\geq 14$  dias após a vacinação.

A vacina de alta dosagem se mostrou mais eficaz do que a dosagem padrão de vacina na prevenção de influenza e de hospitalizações relacionadas à influenza, tanto em condições controladas como no mundo real.

Os resultados dos estudos estão apresentados em seções segundo os desfechos de interesse elencados na pergunta PICOS supracitada.

---

**Tabela 8.** Detalhamento dos ECR incluídos

Citação, ano	País   Temporada de influenza   Detalhes do estudo	Intervenção e Comparador	Conclusão
Gravenstein, 2017 (118)	USA 2013–14 Fase 4: NCT01815268	<u>Intervenção:</u> Vacina HD <u>Comparador:</u> Vacina SD	A vacina de alta dosagem contra influenza pode reduzir o risco de internamentos hospitalares relacionados com as vias respiratórias em comparação com a vacina de dosagem padrão entre os residentes ≥65 anos de um lar de idosos.
Peikert, 2023 (119)	Multicêntrico 2016-2019 Fase 4: NCT02787044	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	As reações pós-vacinação leves a moderadas após a vacina contra influenza foram associadas a um risco reduzido de hospitalizações cardiopulmonares e de mortalidade por todas as causas em doentes com doenças cardiovasculares de alto risco, enquanto as reações graves podem indicar um risco aumentado.
DiazGranados, 2014 (120)	EUA e Canada 2011–2012 (Ano 1) e 2012–2013 (Ano 2) Fase 3	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	O estudo concluiu que, em adultos mais velhos com idade ≥65 anos, a IIV3-HD induziu respostas de anticorpos significativamente mais elevadas e proporcionou uma melhor proteção contra influenza confirmada em laboratório do que a IIV3-SD.
DiazGranados, 2015a (121)			O estudo concluiu que é provável que a IIV-HD proporcione benefícios superiores aos da IIV-SD para adultos ≥65 anos, independentemente da idade e da presença de comorbidades ou condições de fragilidade.
DiazGranados, 2015b (121)			O estudo concluiu que, em comparação com a IIV-SD, a IIV-HD reduziu o risco de EAGs possivelmente relacionados com a influenza.
DiazGranados, 2016 (122)			O estudo concluiu que a IIV-HD proporcionaria benefícios clínicos em comparação com a IIV-SD, independentemente da vacinação anterior com a IIV-HD ou a IIV-SD. A resposta imunitária foi consistentemente melhorada no caso do IIV-HD, e não houve preocupações de segurança para a revacinação com o IIV-HD.
Hegde, 2023 (117)	Multicêntrico 2016-2019 Fase 4: NCT02787044	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	A ILI foi temporariamente associada a hospitalizações cardiopulmonares e cardiovasculares. No entanto, a vacina contra influenza de alta dosagem, comparada com a de dosagem padrão, não reduziu significativamente a ocorrência do resultado primário.
Chen, 2011 (123)	Multicêntrico Outubro/Novembro, 2004	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	Uma dosagem mais elevada de vacina para os idosos pode resultar em respostas imunitárias reforçadas, que se prevê que melhorem a proteção, embora ainda de menor magnitude do que as induzidas em indivíduos mais jovens e saudáveis
DiazGranados, 2013 (124)	USA 2009-10	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD	A vacina trivalente inativada de alta dosagem contra influenza é segura e bem tolerada e proporciona respostas imunitárias superiores em comparação com a vacina de dosagem padrão.
Falsey, 2009 (125)	USA NR	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	A vacina HD induziu um aumento significativo do nível de resposta de anticorpos em comparação com a vacina SD, sem aumentar a frequência ou a gravidade dos efeitos adversos clinicamente significativos.
Keitel, 2006 (126)	USA	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	Uma maior imunogenicidade da vacinação de alta dosagem contra influenza nos idosos deverá resultar numa maior proteção contra influenza que ocorre naturalmente.

Citação, ano	País   Temporada de influenza   Detalhes do estudo	Intervenção e Comparador	Conclusão
	2001-2002		
Loeb, 2020 (127)	Canada 2014/2015 to 2017/2018	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	A fragilidade se relacionou com títulos mais elevados e respostas de anticorpos melhoradas 4 semanas após a vacinação contra influenza, a depender parcialmente da dosagem da vacina.
Tsang, 2014 (128)	EUA (31 centros) 2007/2008	<u>Intervenção:</u> vacina HD intramuscular (60 g HA/cepa), 15 g intradérmica, 21 g intradérmica, SD intramuscular (15 g HA/cepa) em idosos <u>Comparador:</u> vacina SD em adultos jovens (18–49 anos)	As vacinas investigacionais intradérmicas (ID) e HD foram mais imunogênicas e bem toleradas em adultos mais velhos do que a vacina SD IM. No entanto, a vacina HD foi mais imunogênica do que as vacinas ID em adultos mais velhos e a vacina SD IM em adultos mais jovens gerou respostas de anticorpos comparáveis.
Nace, 2015 (129)	EUA e Canada 2011-2012	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	Em 2012-2013, a vacinação contra influenza em HD demonstrou respostas superiores para todas as cepas, exceto para influenza A (H1N1), entre os habitantes idosos e frágeis de LTCFs.
Couch, 2007 (130)	EUA 2004–2005	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	A vacina de dosagem elevada foi bem tolerada em indivíduos idosos e produziu respostas de anticorpos séricos significativamente mais elevadas do que a vacina de dosagem padrão licenciada.
Dunning, 2016 (131)	EUA 2011–2012, 2012–2013	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	O estudo demonstra que os ensaios HAI e NT, bem como o ELLA, podem ser preditores úteis da proteção da vacinação contra influenza em pessoas idosas, sendo provável que se obtenham maiores benefícios quando se combinam dois ou mais ensaios que visam diversas vias fisiológicas.
Chen, 2011 (123)	Multicêntrico Outubro/Novembro, 2004	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	Uma dosagem mais elevada de vacina para os idosos pode resultar em respostas imunitárias reforçadas, que se prevê que melhorem a proteção, embora ainda de menor magnitude do que as induzidas em indivíduos mais jovens e saudáveis
DíazGranados, 2013 (124)	USA 2009-10	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	A vacina trivalente inativada de alta dosagem contra influenza é segura e bem tolerada e proporciona respostas imunitárias superiores em comparação com a vacina de dosagem padrão.

Legenda: HD: dosagem elevada; SD: dosagem padrão; TIV: vacina de influenza trivalente

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 9.** Detalhamento dos estudos observacionais selecionados

Citação, ano	País   Temporada de influenza   Detalhes adicionais do estudo	Intervenção e Comparador	Conclusão
Lu_2019 (132)	EUA 2012-2018 Coorte retrospectiva	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	O estudo concluiu que existe um aumento dependente da idade na rVE das vacinas contra influenza de dosagem elevada em comparação com as vacinas contra influenza de dosagem padrão.
Demeulemeester, M_2017 (133)	Bélgica 2014-2015	<u>Intervenção:</u> HD-TIV e SD-TIV <u>Comparador:</u> NR	Tanto o grupo etário 18-59 como o grupo 60+ apresentaram perfis de segurança aceitáveis
Izurieta, HS_2020 (134)	EUA 2018–2019	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	As vacinas com adjuvante à base de ovo e as vacinas HD foram ligeiramente mais eficazes do que as vacinas quadrivalentes à base de ovo
Izurieta, HS_2015 (135)	EUA 2012–13	<u>Intervenção:</u> HD <u>Comparador:</u> SD	A vacina inativada de alta dosagem contra influenza foi significativamente mais eficaz do que a vacina de dosagem padrão na prevenção de consultas médicas relacionadas com influenza.
Kaka, AS_2017 (136)	EUA 2015–2016	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	Os efeitos secundários foram mais comuns entre os indivíduos que receberam a vacina contra influenza HD em comparação com a vacina SD.
Miskulin_2018 (77)	EUA 2015–2016, 2016–2017	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV, SD-QIV	O estudo concluiu que a vacinação com dosagens elevadas reduziu as taxas de hospitalização e as taxas de mortalidade
Moro_2012 (137)	EUA 2010	<u>Intervenção:</u> HD- TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	Não foram identificados novos problemas graves de segurança no Sistema (VAERS).
Moro_2020 (138)	EUA 1/1/2011–06/30/2019	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> NR	Não foram identificados problemas de segurança novos ou inesperados
Richardson_2015 (139)	EUA 2010-2011	<u>Intervenção:</u> HD <u>Comparador:</u> SD	A vacina HD não foi considerada mais eficaz do que a vacina SD na proteção contra a hospitalização por influenza ou pneumonia; no entanto, foi encontrado um efeito protetor no subgrupo mais velho de doentes (≥85 anos)
Shay_2017 (140)	EUA 2012-2013, 2013-2014	<u>Intervenção:</u> HD <u>Comparador:</u> SD	A vacina de dosagem elevada foi significativamente mais eficaz na prevenção de mortes pós-influenza em 2012-2013
Young-Xu, 2018 (141)	EUA influenza season: 2015-2016	<u>Intervenção:</u> HD <u>Comparador:</u> SD	Uma vacina contra influenza de dosagem elevada foi mais eficaz do que uma vacina de dosagem padrão na proteção dos doentes contra a hospitalização associada à influenza ou à pneumonia.
Young-Xu, 2019 (142)	EUA 2010–2011 -2014– 2015	<u>Intervenção:</u> HD <u>Comparador:</u> SD	A vacina contra influenza de dosagem elevada foi mais eficaz do que as vacinas contra influenza de dosagem padrão na prevenção de hospitalizações associadas à influenza ou pneumonia, hospitalizações cardiorrespiratórias e hospitalizações por todas as causas.
Young-Xu,2020 (143)	EUA 2012/13, 2013/14, 2014/15	<u>Intervenção:</u> HD <u>Comparador:</u> SD	A vacina HD foi associada a um menor risco de morte associada à influenza/pneumonia e cardiorrespiratória nos homens durante o período de alta influenza.

Legenda: HD: dosagem elevada; SD: dosagem padrão; TIV: vacina de influenza trivalente

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 10.** Detalhamento das RSL incluídas

Citação, ano	País   Temporada de influenza   Desenho de estudo	Intervenção e Comparador	Conclusão do estudo
Lee, 2021, 2023 (144) (145)	América do Norte 2009-10 a 2018-19	<u>Intervenção:</u> HD-TIV, HD-QIV4 <u>Comparador:</u> SD	Independentemente da cepa circulante e da correspondência antigênica, a HD-TIV é mais eficaz do que a dosagem padrão de vacina na prevenção de doenças semelhantes à influenza e de hospitalizações relacionadas à influenza, tanto em condições controladas como no mundo real.
Lee, 2018 (146)	EUA Múltiplas	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	A HD-TIV é mais eficaz do que a SD-TIV na redução dos resultados clínicos associados à infecção por influenza em idosos.
Samson, 2019 (147)	EUA Múltiplas	<u>Intervenção:</u> HD-TIV <u>Comparador:</u> SD-TIV	a HD-TIV é consistentemente mais imunogênica do que a SD-TIV em adultos com idade $\geq 65$ anos. A HD-TIV também parece ser mais imunogênica em indivíduos imunocomprometidos.

### 3.8. Desfechos analisados nos estudos incluídos

Os desfechos de interesse elencados na PICOS e analisados nos estudos de revisão sistemática, ensaios clínicos e estudos observacionais incluídos foram separados e estão descritos nas tabelas abaixo segundo as medidas de efeito relatadas em cada um deles. Os seguintes desfechos estão descritos: ILI provável ou confirmada, admissões hospitalares relacionadas à influenza, admissões hospitalares por influenza ou pneumonia combinadas, admissões hospitalares respiratórias, por eventos cardiorrespiratórios, por todas as causas, consultas ambulatoriais, mortalidade cardiorrespiratória, mortalidade por influenza/pneumonia e mortalidade por todas as causas. Os desfechos analisados nas revisões sistemáticas estão relatados em tabela à parte para não haver sobreposição dos estudos.

#### 3.8.1. Influenza-like illness (ILI) provável ou confirmada

Oito estudos primários, dos quais 2 são ECR e 6 são estudos observacionais, avaliaram a eficácia relativa da vacina de alta dosagem comparada à dosagem padrão para ILI provável ou confirmada laboratorialmente, conforme a Tabela 11. Todos os estudos mostraram resultados favoráveis à vacina de alta dosagem. O mesmo desfecho foi avaliado em RSL, dentre as 6 incluídas, 2 avaliaram o desfecho de interesse referindo o mesmo resultado favorável à vacina de alta dosagem (Tabela 12).

**Tabela 11.** ILI provável ou confirmada, vacina de alta dosagem vs. vacina dosagem padrão, rVE (%)

Citação, ano	Desenho do estudo, característica	rVE (%)	IC (95%)	Direção do efeito
DiazGranados, 2013 (124)	ECR, HD vs SD	12,6	1,5-65,8	A favor da alta dosagem
DiazGranados, 2015 (121)	ECR, HD vs SD, $\geq 75$ anos	32,4	8,1-50,6	
Izurietta, 2015 (135)	EO, HD vs SD	22	15,0-29,0	
Shay, 2017 (140)	EO, HD vs SD	24	0,6-42,0	
Young-Xu, 2018 (141)	EO, HD vs SD	38	-5,0-65,0	

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EO: Estudo observacional; IC: Intervalo de confiança; HD: Dosagem elevada; aIV3: Vacina trivalente inativada contra influençam com adjuvante; IIV4: Vacina quadrivalente inativada contra influenza; QIV: Vacina quadrivalente inativada contra influenza; rVE: Eficácia relativa da vacina; SD: Dosagem padrão; TIV: Vacina trivalente inativada contra influenza.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 12.** RSL que avaliaram o desfecho de ILI provável ou confirmada

Citação, ano	Medida (%)	IC (95%)	Direção do efeito
Lee, 2018 (146)	19,5	8,6-29,0	A favor da alta dosagem HD
Lee, 2021 (145)	15,9	4,1-26,3	

Fonte: elaboração própria.

#### 3.8.2. Admissões hospitalares/visitas à emergência relacionadas à influenza

Sete estudos primários, sendo todos estudos observacionais, avaliaram a eficácia da vacina de alta dosagem em relação às admissões hospitalares e visitas à emergência relacionadas à influenza, conforme a Tabela 13. A maioria dos estudos foram favoráveis à vacina de alta dosagem. O mesmo

desfecho foi avaliado em RSL, dentre as 6 incluídas, 2 avaliaram o desfecho de interesse referindo o mesmo resultado favorável à vacina de alta dosagem (Tabela 14).

**Tabela 13.** Admissões hospitalares/visitas à emergência relacionadas à influenza, (rVE, %)

Citação, ano	Desenho do estudo, característica	rVE (%)	IC (95%)	Direção do efeito
Machado 2021 (148)	EO, HD x SD, aHR	1,14	1,05-1,24	Nulo
Lu, 2019 (132)	EO, HD vs SD, 2021-2013	23,1	17,6-28,3	A favor da alta dosagem
Lu, 2019 (132)	EO, HD vs SD, 2013-2014	15,3	7,8-22,3	
Lu, 2019 (132)	EO, HD vs SD, 2014-2015	8,9	5,6-12,1	
Lu, 2019 (132)	EO, HD vs SD, 2016-2017	12,6	6,3-18,4	
Izurietta, HS, 2015 (135)	EO, HD vs SD	22	16-27	
Shay, 2017 (140)	EO, HD vs SD	24	0,6-42	Nulo

Legenda: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EO: Estudo observacional; IC: Intervalo de confiança; HD: Dosagem elevada/ rVE: Eficácia relativa da vacina; SD: Dosagem padrão; TIV: Vacina trivalente inativada contra influenza.

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 14.** RSL que avaliaram o desfecho de admissões hospitalares/visitas à emergência relacionadas à influenza

Citação, ano	rVE (%)	IC (95%)	Direção do efeito	
<b>Admissões hospitalares/visitas à emergência relacionadas à influenza</b>				
Lee, 2018 (146)	17,8	8,1-26,5	A favor da alta dosagem HD	
Lee, 2021 (145)	11,7	7,0-16,1		
Lee, 2023 (144)	11,2	7,4-14,8		
<b>Admissões hospitalares por pneumonia</b>				
Lee, 2018 (146)	24,3	13,9-33,4		
<b>Admissões hospitalares por pneumonia e influenza combinadas</b>				
Lee, 2021 (145)	13,4	7,3-19,2		
<b>Admissões hospitalares por eventos cardiorrespiratórios</b>				
Lee, 2018 (146)	18,2	6,8-28,1		
<b>Admissões hospitalares por todas as causas</b>				
Lee, 2018 (146)	9,1	2,4-15,3		
Lee, 2021 (145)	8,4	5,7-11		
Lee, 2023 (144)	48,9	24,2-84,6		

Legenda: RSL: revisão sistemática da literatura; IC: Intervalo de confiança; HD: Dosagem elevada/ rVE: Eficácia relativa da vacina; SD: Dosagem padrão; TIV: Vacina trivalente inativada contra influenza.

Fonte: elaboração própria.

### 3.8.3. Admissões hospitalares por influenza ou pneumonia combinadas

Cinco estudos avaliaram a eficácia da vacina de alta dosagem em relação às admissões hospitalares e visitas à emergência relacionadas à influenza e à pneumonia combinadas, sendo um ECR, três estudos observacionais e uma RSL. Todos os estudos foram favoráveis à vacina de alta dosagem.

**Tabela 15.** Admissões hospitalares por influenza ou pneumonia combinadas, (rVE, %)

Citação, ano	Desenho do estudo, característica	rVE (%)	IC (95%)	Direção do efeito
DiazGranados, 2015 (149)	ECR, pneumonia grave, rVE, HD vs SD	39,8	19,3-55,1	A favor da alta dosagem
Machado, 2021(148)	EO, hospitalização/visita de emergência relacionada à influenza, SD-TIV vs HD-TIV, aHR	1,16	1,06-1,27	
Lee, 2023 (144)	RSL, hospitalização associada à influenza ou pneumonia, HD vs SD, rVE	10,4	13,9	
Young-Xu, 2018 (141)	EO, hospitalização associada à influenza ou pneumonia, HD vs SD, rVE ajustada	25	'2-43	
Young-Xu, 2019 (142)	EO, hospitalização associada à influenza/pneumonia, HD vs SD, rVE ajustada	14	'6-22	

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EO: Estudo observacional; IC: Intervalo de confiança; HD: Dosagem elevada; HR: Hazard ratio; rVE: Eficácia relativa da vacina; SD: Dosagem padrão; TIV: Vacina trivalente inativada contra influenza.  
 Fonte: elaboração própria.

### 3.8.4. Admissões hospitalares por eventos cardiorrespiratórios

Três estudos avaliaram admissões hospitalares por eventos cardiorrespiratórios. Todos favoreceram a vacina de alta dosagem.

**Tabela 16.** Admissões hospitalares por eventos cardiorrespiratórios, (rVE, %)

Citação, ano	Desenho do estudo, característica	rVE (%)	IC (95%)	Direção do efeito
Young-Xu, 2019 (142)	EO, HD vs SD	18	15-21	A favor da alta dosagem
Hegde 2023 (117)	ECR, HD-TIV vs SD-TIV, medida estimada: OR	12	35 - 120	Nulo
Lee, 2023 (144)	RS, HD-TIV vs SD-TIV	12,8	15,3	A favor da alta dosagem

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EO: Estudo observacional; IC: Intervalo de confiança; HD: Dosagem elevada; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; rVE: Eficácia relativa da vacina; SD: Dosagem padrão; TIV: Vacina trivalente inativada contra influenza.

### 3.8.5. Admissões hospitalares respiratórias

Dois estudo avaliou as admissões hospitalares respiratórias de modo geral, e favoreceu a vacina de alta dosagem.

**Tabela 17.** Admissões hospitalares respiratórias, (rVE, %)

Citação, ano	Desenho do estudo, características	rVE (%)	IC (95%)	Direção do efeito
Gravenstein, 2017 (118)	ECR, HD vs SD, RR ajustado	0,873	0,776 – 0,982	A favor da alta dosagem
Lee, 2023 (144)	RS, HD-TIV vs SD-TIV	12,8	15,3	A favor da alta dosagem

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EO: Estudo observacional; IC: Intervalo de confiança; HD: Dosagem elevada; aIIV3: Vacina trivalente inativada contra influenza com adjuvante; RR: Risco relativo; SD: Dosagem padrão; TIV: Vacina trivalente inativada contra influenza.

### 3.8.6. Admissões hospitalares por todas as causas

Quatro estudos avaliaram admissões hospitalares por todas as causas, sendo 2 ECR e 2 estudos observacionais. Os dois ECR apontaram um favorecimento a HD-TIV, enquanto apenas um estudo observacional apontou a mesma tendência.

**Tabela 18.** Admissões hospitalares por todas as causas (rVE, %)

Citação, ano	Desenho do estudo, características	rVE (%)	IC (95%)	Direção do efeito
DiazGranados, 2015 (149)	ECR, IIV-HD vs IIV-SD	6,9	0,5-12,8	A favor da alta dosagem
Gravenstein, 2017 (118)	ECR, HD vs SD, RR ajustado	0,873	0,776 -0,982	A favor da alta dosagem
Young-Xu, 2018 (141)	EO, HD vs SD	7	-2-14	Nulo
Young-Xu, 2019 (142)	EO, HD vs SD, rVE ajustada	10	8-12	A favor da alta dosagem

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EO: Estudo observacional; IC: Intervalo de confiança; HD: Dosagem elevada; aIIV3: Vacina trivalente inativada contra influenza com adjuvante; RR: Risco relativo; SD: Dosagem padrão.

### 3.8.7. Consultas ambulatoriais (rVE, %)

Um estudo observacional avaliou a eficácia relativa da vacina de alta dosagem em relação às consultas ambulatoriais por influenza ou por influenza ou pneumonia combinadas.

**Tabela 19.** Consultas ambulatoriais relacionadas a influenza, rVE (%)

Citação, ano	Desenho do estudo	rVE (%)	IC (95%)	Direção do efeito
Young-Xu, 2018 (141)	EO, HD vs SD, rVE ajustada	14	-8-32	Nulo

Legenda: EO: Estudo observacional; IC: Intervalo de confiança; HD: Alta dosagem; aTIV: Vacina trivalente inativada contra influenza com adjuvante; TIV: Vacina trivalente inativada contra influenza.

Fonte: elaboração própria.

### 3.8.8. Mortalidade

Dois estudos avaliaram a mortalidade cardiorrespiratória, por influenza e pneumonia combinadas e por todas as causas.

**Tabela 20.** Mortalidade, vacina de alta dosagem vs. Dosagem padrão, rVE (%)

Citação, ano	Desenho do estudo, características	rVE (%)	IC (95 %)	Direção do efeito
<b>Mortalidade cardiorrespiratória</b>				
Young-Xu, 2020 (143)	EO	27	23-32	
<b>Mortalidade por influenza/pneumonia</b>				
Young-Xu, 2020 (143)	EO	42	24-59	A favor da alta dosagem
<b>Mortalidade por todas as causas</b>				
Shay, 2017 (140)	EO, 2012-2013	36,4	9,0-56	
Shay, 2017 (140)	EO, 2013-2014	2,5	-47,0-35,0	Nulo

EO: Estudo observacional; IC: Intervalo de confiança.

Fonte: elaboração própria.

### 3.9. Avaliação da qualidade metodológica e da certeza de evidência

Considerando os diferentes desenhos de estudo incluídos nesta RSL, foram utilizadas diferentes ferramentas para a avaliação do risco de viés

#### 3.9.1. AMSTAR-2

Quatro revisões sistemáticas da literatura incluídas eram de alta qualidade de acordo com a escala AMSTAR-2 para risco de viés (144,145,147,150). Duas revisões foram avaliadas de moderada qualidade por não atendimento a item crítico da ferramenta (146,151). Os pormenores da avaliação da qualidade são apresentados na Figura 11.

**Figura 11.** Avaliação da qualidade AMSTAR-2 dos estudos de RSL

	Componente PICO	Protocolo*	Explicação do delineamento dos estudos	Estratégia abrangente de busca*	Seleção de estudos duplicados	Extração de dados duplicados	Detalhes dos estudos excluídos*	Descrição dos estudos incluídos	Avaliação do risco de 50% (RoB) RCT*	Fonte de financiamento	Método de Metanálise*	Impacto do RoB na meta-análise	RoB em estudos individuais*	Heterogeneidade	Viés de Publicação*	Declaração de conflito de interesse	Resultado final
Lee, J. 2021 (145)	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lee, J. 2023 (144)	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lee, 2018 (146)	+	?	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Samson, 2019 (147)	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

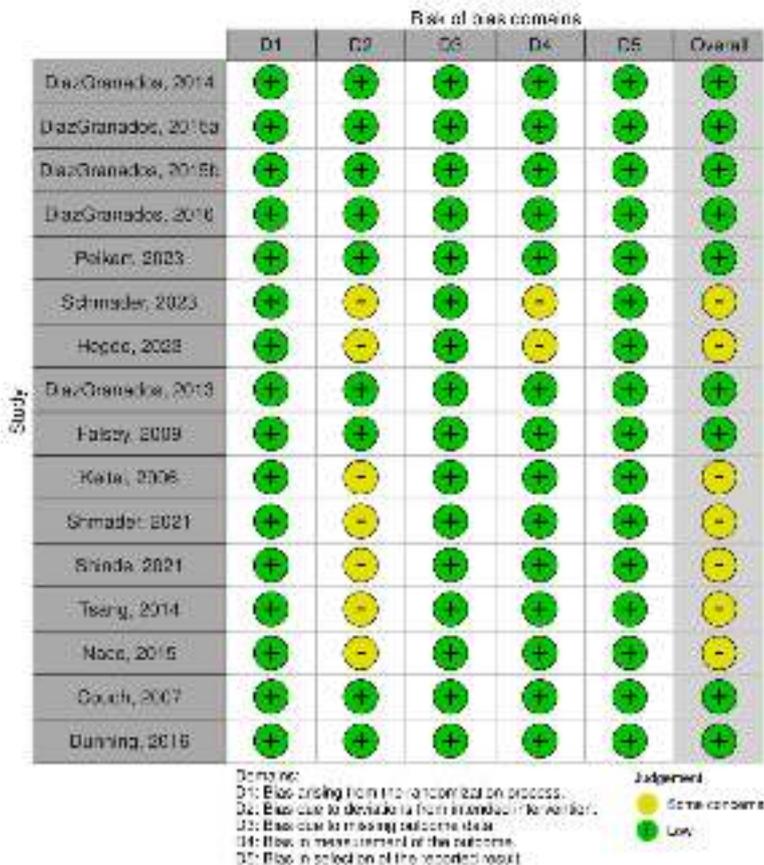
Legenda: + = Baixo risco de viés (equivalente a Alta confiança); ? = moderado ou não claro (equivalente a confiança moderada); - = Alto risco de viés (equivalente a confiança baixa ou criticamente baixa). Os itens do AMSTAR-2 com \* são considerados críticos.

Fonte: elaboração própria.

### 3.9.2. RoB 2 (estudos clínicos randomizados)

Para os ECR selecionados, foi utilizada a ferramenta de risco de viés de Cochrane (RoB 2.0) para avaliar a qualidade destes estudos. A maioria dos estudos incluídos apresentaram um risco moderado de viés, devido a algumas preocupações em relação ao domínio 2 e domínio 4, referentes à intervenção pretendida e a aferição dos desfechos, respectivamente. O detalhamento do risco de viés por domínio é apresentado na Figura 12.

**Figura 12.** Avaliação da qualidade dos ECRs com RoB 2.



Fonte: elaboração própria.

### 3.9.3. ROBINS-I (estudos não randomizados)

Para os estudos observacionais, foi utilizado o ROBINS-I para avaliar a qualidade desses estudos. O risco de viés por domínio está resumido na Figura 13. A maioria dos estudos relatou um risco moderado de viés atribuído principalmente ao risco moderado no domínio de viés de confundimento.

**Figura 13.** Avaliação dos estudos observacionais com ROBINS-I.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Lu, 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Demeulemeester, 2017	Low	Low	Medium	Medium	Low	Medium	Low	Medium
Heleno, 2023	Low	Low	Medium	Low	Medium	Low	Low	Medium
Izurieta, 2020	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Medium
Izurieta, 2015	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Medium
Kaka, 2017	Low	Medium	Low	Medium	Low	Medium	Low	Medium
Miskin, 2018	Medium	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Medium
Moro, 2020	Medium	Low	Low	Low	Low	Medium	Low	Medium
Richardson, 2015	Medium	Medium	Low	Medium	Low	Low	Low	Medium
Shay, 2017	Medium	Low	Low	Low	Low	Medium	Low	Medium
Young-Ku, 2016	Medium	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Medium
Young-Ku, 2019	Medium	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Medium
Young-Ku, 2020	Medium	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Medium

**Domains:**  
 D1: Bias due to confounding.  
 D2: Bias due to selection of participants.  
 D3: Bias in classification of interventions.  
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
 D5: Bias due to missing data.  
 D6: Bias in measurement of outcomes.  
 D7: Bias in selection of the reported result.

**Judgement:**  
 Medium  
 Low

Fonte: elaboração própria.

### 3.9.4. GRADE (certeza de evidência)

A certeza da evidência foi avaliada usando a ferramenta GRADE. Para todos os desfechos analisados, a certeza do conjunto das evidências foi classificada como moderada (Tabela 21).

**Tabela 21.** Certeza da evidência a partir da análise com a ferramenta GRADE.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
<b>ILI (Infecção semelhante à influenza) (avaliado com: rVE)</b>									
2	Ensaio clínico randomizado	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	DiazGranados, 2013: rVE %, 12,6; IC95%: 1,5-65,8 DiazGranados, 2015: rVE %, 32,4, IC95%: 8,1-50,6 <sup>a</sup>	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
4	Estudo observacional	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	Shay, 2017: rVE %, 24; IC95%: 0,6-42 Young-Xu, 2018: rVE %, 38; IC95%: -5-65	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Admissões hospitalares relacionadas à influenza</b>									
8	Estudo observacional	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	Lu, 2019: 2012-2013 (rVE % 23,1; IC95%: 17,6-28,3); 2013-2014 (rVE % 15,3; IC95%: 7,8-22,3); 2014-2015 (rVE % 8,9; IC95%: 5,6-12,1); 2016-2017 (rVE % 12,6; IC95%: 6,3-18,4); Shay, 2017: rVE % 24; IC95%: 0,6-42	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Admissões hospitalares por influenza ou pneumonia combinadas</b>									
1	Ensaio clínico randomizado	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	DiazGranados, 2015: rVE % 39,8; IC95%: 19,3-55,1	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
5	Estudo observacional	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	Youn-Xu, 2018: rVE% 25; IC95%: 2-43	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

							Young-Xu, 2019: rVE% 14; IC95%: 6-22		
<b>Admissões hospitalares por todas as causas</b>									
2	Ensaio clínico randomizado	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	DiazGranados, 2015: rVE% 6,9; IC95%: 0,5-12,8 Gravenstein, 2017 aRR: rVE% 0,873; IC95%: 0,776-0,982	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
2	Estudo observacional	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	Young-Xu, 2018: rVE% 7; IC95%: -2 – 14 Young-Xu, 2019: rVE% 10; IC95%: 8-12	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Admissões hospitalares por eventos cardiorrespiratórios</b>									
1	Ensaio clínico randomizado	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	Hegde, 2023 OR: rVE% 0,88; IC95%: 0,65-1-20	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
1	Estudo observacional	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	Young-Xu, 2019: rVE% 18; IC95%: 15-21	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Mortalidade por todas as causas</b>									
1	Estudo observacional	grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	Shay, 2017: 2012-2013 (rVE%: 36,4; IC95%: 9-56); 2013-2014 (rVE%: 2,5; IC95%: -47-35).	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

\* Pelo menos um estudo para o desfecho foi classificado com alguma preocupação em relação ao risco de viés, especialmente referentes à intervenção pretendida, a aferição dos desfechos e confundimento. aHR: Hazard ratio ajustado; aRR: Risco Relativo ajustado; OR: Odds ratio. a ≥75 anos; b comparador: alta dosagem; c comparador: não vacinar.

### **3.10. Evidência adicional – avaliações econômicas**

Um total de 9 (152–160) estudos foram considerados relevantes para a comunicação de resultados relacionados a custos, tais como razão de custo-efetividade / custo-utilidade incremental (ICER/ICUR), custo de hospitalização, custo evitado e utilização de recursos. A maioria dos estudos incluídos comparou vacina de **alta dosagem** com uma dosagem padrão de vacina trivalente, e todos estes estudos referiram que a administração de uma dosagem elevada de vacina em participantes com 60 anos ou mais conduziu a economia de custos devido à redução das hospitalizações, da morbidade e da mortalidade, em comparação com a vacina de dosagem padrão. Foram incluídos estudos que compararam a vacina contra influenza em dosagens elevadas e os resultados resumidos destes estudos são apresentados na **Tabela 22**.

---

**Tabela 22.** Detalhamento dos Estudos Econômicos

Citação, ano	País   Temporada de influenza	Método	Intervenção e Comparador	Principais desfechos relatados	Conclusão
Chit, 2015 (153)	EUA 1999-2000 até 2008-2009	Impacto orçamentário e Custo-Utilidade	<u>Intervenção:</u> HD-TIV  <u>Comparador:</u> SD-TIV	Em comparação com a SD, a HD evitaria 195.958 casos de influenza, 22.567 hospitalizações relacionadas com influenza e 5.423 mortes relacionadas com influenza.  A HD gera mais 29.023 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e um impacto orçamentário de 154 milhões de dólares.  ICER: 5.299 dólares/AVAQ.	Espera-se que a HD consiga reduções significativas na morbimortalidade relacionadas influenza.  A HD é uma alternativa rentável à IIV3 e à IIV4 nos idosos.
Van Aalst, 2020 (161,162)	EUA 2010/11 a 2014/15	Avaliação de custos baseada numa coorte	<u>Intervenção:</u> HD-TIV  <u>Comparador:</u> SD-TIV	Custo médio da vacinação em HD e SD: \$23,48 (IC 95%: \$21,29 - \$25,85) e \$12,21 (IC 95%: \$11,49 - \$13,00) por beneficiário, respectivamente.  Taxas de hospitalização por doença cardiorrespiratória em receptores de HD e SD: 0,114 (IC 95%: 0,108-0,121) e 0,132 (IC 95%: 0,132-0,133) por pessoa-temporada, respectivamente.  Custo médio por hospitalização de \$11.796 (95% CI: \$11.685 - \$11.907) para a diferença nas taxas de hospitalização, estimando-se que a economia atribuível à HD é de \$202 (95% CI: \$115 - \$280) por beneficiário vacinado	Durante o período de cinco temporadas de 2010/11 a 2014/15, na população sênior da VHA (Veterans Health Adm.) dos EUA:  A vacinação contra influenza em HD foi associada a economias líquidas de custos devido a um menor número de hospitalizações e, por conseguinte, a custos médicos diretos mais baixos, por doença cardiorrespiratória, em comparação com a vacinação contra influenza em SD.
Alvarez, 2023 (154)	Bélgica, Finlândia e Portugal 2017- 2018, 2015- 2019, 2008/2009– 2017/2018	Análise custo-utilidade (modelo de árvore de decisão)	<u>Intervenção:</u> HD-TIV  <u>Comparador:</u> SD-TIV	A HD resultou em melhores resultados de saúde (menos visitas, hospitalizações e mortes) em comparação com a SD para a Bélgica, Finlândia e Portugal:  Os ICER calculados foram de 1.397, 9.581 e 15.267 €/AVAQ, respetivamente.  A análise de sensibilidade probabilística revelou que 100, 100 e 84% das simulações eram rentáveis nos respectivos limiares de disponibilidade a pagar, para a Bélgica, Finlândia e Portugal, respetivamente.  Cenário: Hospitalizações por doenças respiratórias  ICER: 10.602 €/AVAQ.  Cenário: Hospitalizações por eventos cardiorrespiratórios  ICER: 4310 €/AVAQ.	Em três países europeus com sistemas de saúde diferentes, a HD-QIV contribuiria para uma melhoria significativa da prevenção de influenza em termos de saúde, sendo simultaneamente eficiente em termos de custos.
Chit, 2015 (156)	EUA 2011-2012, 2012-2013	Análise de Custo-Efetividade	<u>Intervenção:</u> HD-TIV  <u>Comparador:</u> SD-TIV	Custos médicos por participante do grupo de vacina HD (\$1376,2 [SD 6857,59]) vs Grupo SD (\$1492,64 [7447,14]; Diferença: - \$115,92 [IC 95% -264,18 a 35,48].  Custos médios para a sociedade:  Grupo HD: \$1506,48 [SD 7305,19] vs Grupo SD: \$1634,50 [7952,99]; Diferença: -\$128,02 [IC 95% -286,89 a 33,30]  Número médio de internações hospitalares por participante:	A vacina de dosagem elevada é uma alternativa menos dispendiosa e mais eficaz do que a vacina de dosagem padrão, com um total de custos médicos e sociais diretos inferiores em mais de 100 dólares por participante.

Citação, ano	País   Temporada de influenza	Método	Intervenção e Comparador	Principais desfechos relatados	Conclusão
				Grupo HD: 0,0937 (SD 0,3644) Grupo de SD: 0,1017 (0-3708); Diferença: -0,0080, (IC 95% -0,0160 a 0 grupo de dosagem padrão).  A vacina de dosagem elevada proporcionou um ganho em AVAQ (média de 8,1502 AVAQ ganhos por participante [DP 0,5693]) em comparação com a vacina SD (8,1499 AVAQ [0,5697]).	
Raviotta, 2016 (157)	EUA 2011-2012, 2012-2013	Análise de Custo-Efetividade e, Modelo de Markov	<u>Intervenção:</u> SD-TIV, SD-QIV, HD-TIV, aTIV  <u>Comparador:</u> sem vacina, SD-TIV, SD-QIV, HD-TIV, aTIV	Em comparação com a ausência de vacinação: A TIV custou 3.690 dólares por AVAQ.  Comparado com TIV: QIV custou \$20.939/AVAQ.  Em comparação com a SD-QIV: a HD-TIV custa 31.214 dólares/AVAQ.  HD-TIV em comparação com a SD-QIV (segunda vacina mais eficaz): menos 83 775 casos de influenza e menos 980 mortes.  A HD-TIV foi favorecida em 49,3% das iterações se a disposição a pagar for de US\$ 50.000/AVAQ ganho e em 68,5% das iterações a US\$ 100.000/AVAQ ganho. Se a disposição a pagar for de US\$ 25.000/AVAQ ganho ou mais, a HD-TIV foi a estratégia mais provável a ser favorecida.  A relação custo-efetividade da TIV com adjuvante depende do seu preço e da sua eficácia (ambos ainda não determinados nos EUA), mas poderá ser favorecida se a sua eficácia relativa for 15% superior à da TIV.	É provável que a TIV em dosagem elevada para adultos ≥ 65 anos seja preferida em relação às outras vacinas com base nos dados disponíveis.  A relação custo-efetividade da TIV com adjuvante deve ser revista após a sua eficácia em comparação com outras vacinas.
Shireman_2019 (158)	EUA 2013-2014	Custo-benefício	<u>Intervenção:</u> HD-TIV3  <u>Comparador:</u> SD-TIV	Havia 18.605 e 18.658 residentes de longa duração em estabelecimentos que ofereciam HD e SD, respetivamente. As despesas totais ajustadas por pessoa e por estabelecimento diferiram em \$546 (P= 0,006). Os custos médicos diretos por residente em HD foram 406 dólares mais elevados para os residentes em SD vs residentes em HD), mais de metade (\$212) dos quais foram atribuídos a menores custos hospitalares de internação.  O custo incremental de \$20 da HD em relação à SD compensa as despesas ajustadas para um benefício líquido de \$526 por residente do NH e um retorno financeiro do investimento de 546/20= 27:1.	A utilização da vacina contra influenza HD em residentes de longa duração reduziu as despesas totais com cuidados de saúde para um benefício líquido, apesar de a HD ser mais cara por dosagem.  A magnitude das economias estimadas ultrapassou o custo incremental da vacina HD em relação à vacina SD.  Esta economia aplicada a todos os beneficiários da Medicare residentes em Instituições de longa permanência poderiam resultar em poupanças importantes para o programa.

HD: Dosagem Elevada; SD: Dosagem Padrão; TIV: Vacina inativada trivalente contra influenza; aTIV: Vacina trivalente com adjuvante; IIV3: Vacina inativada trivalente contra influenza; IIV4: Vacina inativada quadrivalente contra influenza; QIV: Vacina inativada quadrivalente contra influenza; aQIV: ICER: Taxa custo-efetividade incremental; CID: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde; VHA: Administração da Saúde dos Veteranos; GP: Clínico geral, ED: Departamento de urgências; rVE: Eficácia relativa da vacina; DRC: Doença cardio-respiratória; NH: Lar de idosos.

### 3.11. Discussão das evidências encontradas

Doenças e complicações por influenza estão associadas a uma considerável carga sanitária e econômica mundialmente. Indivíduos de 60 anos ou mais correm maior risco de complicações, eventos cardiovasculares, cardiopulmonares, hospitalizações e mortes devido à diminuição da imunidade pela imunossenescência e fatores de risco adicionais (169). A forma mais eficaz de prevenir influenza é por meio da vacinação contra cepas específicas.

Os idosos são um grupo prioritário para a vacinação anual contra influenza devido ao maior risco de complicações relacionadas e à redução da resposta imune induzida e da eficácia das vacinas contra influenza em comparação com adultos mais jovens devido à imunossenescência em idosos. Atualmente, estão disponíveis várias opções de vacinas que visam melhorar a resposta imune e a proteção desta população (170).

O objetivo desta RSL foi avaliar o desempenho relativo da vacina inativada de alta dosagem contra influenza para desfechos associados à influenza em idosos  $\geq 80$  anos no que diz respeito à eficácia, efetividade, segurança e duração da proteção da vacina de alta dosagem por meio de estudos randomizados e observacionais. Utilizando os métodos especificados para RSL, esta revisão identificou 35 estudos (4 RSL, 18 ECR e 13 estudos observacionais) que relatam resultados clínicos comparativos para a vacina de alta dosagem contra influenza.

A grande maioria dos estudos relataram uma melhoria significativa nos participantes que receberam a vacina de alta dosagem em comparação com dosagem padrão, quando avaliada a eficácia relativa comparativa das vacinas, tais como Diaz granados (2015) (149), Gravestein (2017) (118), Young Xu (2019) (142) entre outros. Todas as RSLs incluídas relataram que as vacinas de dosagem elevada são consistentemente mais imunogênicas em adultos com idade  $\geq 65$  anos, em comparação com a dosagem padrão. Estes efeitos foram independentes da idade, das características da temporada de influenza, da cepa circulante e da correspondência antigênica. Além disso, as vacinas de alta dosagem foram mais eficazes na prevenção de doenças semelhantes à influenza e de hospitalizações relacionadas, tanto em condições controladas como no mundo real.

Nos ensaios clínicos randomizados o resultado mais estudado foi a resposta imunológica, sendo que os estudos comunicaram uma resposta imunológica superior para a vacina de alta dosagem. Nos estudos observacionais, os resultados frequentemente comunicados foram desfechos clínicos relacionados à influenza, a eficácia relativa da vacina e os eventos adversos pós-vacinação. A maioria dos estudos relatou que a vacina de alta dosagem contra influenza era mais eficaz na prevenção de hospitalizações do que a vacina de dosagem padrão. Não foram relatadas novas preocupações de segurança para as vacinas de alta dosagem. Ensaios clínicos e dados pós-licenciamento demonstram que o perfil de segurança da HD em adultos com 65 anos de idade ou mais é aceitável.

---

Além das evidências clínicas incluídas, estudos que avaliaram os resultados econômicos da vacina contra influenza de alta dosagem foram incluídos como evidência adicional. A vacinação contra influenza em dosagens elevadas foi associada a economia de custos devido a um menor número de hospitalizações e, por conseguinte, a custos médicos diretos mais baixos, devido a doenças cardiorrespiratórias, em comparação com a vacinação contra a influenza de dosagem padrão.

Em geral, a imunização com uma vacina contra influenza de alta dosagem em pessoas idosas foi considerada segura, imunogênica, evita hospitalizações e demonstrou-se custo-efetiva.

---

## 5 AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Desde a aprovação regulatória, vacinas de alta dosagem para a prevenção da infecção por influenza receberam recomendações das agências internacionais de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) para a cobertura para a população de idosos.

Inicialmente em 2018, o *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee* (PBAC) realizou a recomendação de incluir a HD-TIV no programa nacional de vacinação da Austrália se o preço de comercialização fosse o mesmo da vacina já incorporada SD-QIV, onde a recomendação foi negativa por questões comerciais, mas com o reconhecimento da eficácia, efetividade e segurança da vacinação com HD-TIV (163). Em novembro de 2019, o PBAC realizou a segunda recomendação incluindo a HD-TIV no sistema nacional de imunização, reconhecendo novamente a eficácia da vacina e a necessidade de ajuste de preço para a incorporação (164). Dessa forma, a vacinação com HD-TIV foi indicada como imunização prioritária na vacinação de idosos com idade  $\geq 65$  anos na Austrália (165).

Em janeiro de 2019, o *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) realizou uma síntese de evidências comparando a vacinação com HD-TIV vs SD-TIV, onde com base no corpo das evidências encontradas, foi possível sustentar a recomendação do *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) para a vacinação da população de  $\geq 65$  anos com a HD-TIV (166,167). A recomendação para a administração da vacina para essa população seguiu a mesma para os anos de 2023 e 2024 (79). Ainda no Canadá, o *Committee on Immunisation of Quebec* (CIQ) realizou em junho de 2023 a recomendação do uso da vacina HD-TIV em preferência a SD-TIV e a vacina adjuvantada em pacientes com idade superior ou igual a 75 anos com comorbidades. A recomendação da população considerou as evidências disponíveis e critérios econômicos (80).

O *Haute Autorité de Santé* (HAS) realizou sua recomendação para a cobertura obrigatória das vacinas HD-TIV baseado no benefício clínico de prevenção substancial das infecções por influenza em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos e para aquelas pessoas que a vacinação de influenza é recomendada (168).

Além de recomendações de agências de ATS, diversas sociedades médicas e órgãos governamentais responsáveis pelos programas nacionais de imunização incluem a vacinação com a vacina de alta dosagem como principal escolha para idosos, de acordo com o discutido no tópico: Guias de prática clínica e recomendações quanto à vacina de alta dosagem contra influenza para idosos.

**Tabela 23.** Resumo das recomendações internacionais por agências de ATS

País	Órgão	Recomendação e justificativa
Canada	CADTH	Síntese de evidências realizada pelo CADTH para embasar a decisão do NACI para a imunização de pacientes com idade $\geq 65$ anos com a HD-TIV

---

Canadá	CIQ	O comitê de imunização do Quebec realizou a recomendação de incorporação da vacina HD-TIV para pacientes com idade superior ou igual a 75 anos com comorbidades
Austrália	PBAC	Recomendação em 2019 para a cobertura obrigatória da vacinação com HD-TIV em idosos com idade $\geq$ 65 anos
França	HAS	Cobertura obrigatória da vacinação com HD-TIV para idosos com idade igual ou superior aos 65 anos e para aquelas pessoas que a vacinação de influenza é recomendada.

---

Legenda: CADTH: *Canada's Drug and Health Technology Agency*; CIQ: *Committee on Immunisation of Quebec*; PBAC: *Pharmaceutical Benefit Advisory Committee*; HAS: *Haute Autorité de Santé*.

Fonte: elaboração própria.

---

## 6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

### 6.1 Modelo de custo-utilidade

#### 6.1.2 Objetivos

Uma avaliação econômica em saúde foi desenvolvida seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. O objetivo da avaliação foi verificar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) da introdução da vacina trivalente de influenza de alta dosagem (HD-TIV) em preferência a vacina trivalente de influenza de dosagem padrão (SD-TIV) para idosos com idade igual ou superior a 80 anos sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro.

A vacina SD-TIV foi considerada como comparador no modelo pois é a vacina preconizada pelo Programa Nacional de Imunização para toda a população (2). Os idosos com idade igual ou superior a 80 anos foram selecionados como população alvo por serem a população com maior vulnerabilidade e com maiores riscos relacionados à infecção por influenza e seus desfechos negativos (3).

O modelo foi construído considerando a premissa de comparação entre duas alternativas de prevenção das infecções por influenza: HD-TIV e SD-TIV. No modelo, assumiu-se que os pacientes realizando a profilaxia com HD-TIV possuem uma eficácia relativa vacinal maior quando comparado aos pacientes utilizando a SD-TIV, de acordo com os estudos citados anteriormente (4). A Tabela 24 descreve as principais características do modelo:

**Tabela 24.** Resumo das características do modelo econômico.

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Estudo de custo-utilidade
Tipo de modelo	Árvore de decisão
Desfechos em saúde utilizados	Redução de infecção e internações relacionadas a influenza
Intervenção	HD-TIV
Comparador	SD-TIV
População em estudo	Idosos com idade $\geq$ 80 anos
Horizonte temporal	Um ciclo completo de influenza para desfechos de hospitalizações e <i>lifetime</i> para mortalidade precoce de pacientes
Duração do tratamento	Um ciclo completo de influenza
Duração do efeito	Um ciclo completo de influenza
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos por ano
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Medidas de utilidade	Utilizados valores padrões para a sociedade
Estimativa de recursos despendidos	Custos diretos médicos: aquisição de vacinas e medicamentos e custos diretos de internação
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística (univariada) e probabilística

Legenda: HD-TIV: vacina trivalente de influenza de alta dosagem; SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão.  
Fonte: elaboração própria.

### 6.1.3 Métodos

#### 6.1.3.1 População alvo

De acordo com o descrito no tópico 1.2 *Idosos e a suscetibilidade à infecção por influenza*, a população idosa possui risco elevado de contrair influenza e a infecção se torna mais grave por três principais fatores que explicam essa maior susceptibilidade: imunossenescência, condições subjacentes e fragilidade (35–39). Por conta disso, quanto maior a faixa etária, maior o risco e a gravidade das infecções causadas por influenza (35–39).

Os dados disponibilizados pelo *Global Burden of Disease* (GBD) demonstram o crescente impacto de doenças respiratórias na população idosa de acordo com o avanço da idade. A análise dos dados do ano de 2019 demonstram que a população de  $\geq 80$  anos de idade no Brasil teve a maior carga em anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY, do inglês *Disability-adjusted life years*) tanto para Infecções do trato respiratório superior quanto para todas as infecções, totalizando 8.731,16 DALY perdidos para o ano (3). Além disso, é possível observar que a taxa de DALY perdida na população de  $\geq 70$  anos é fortemente influenciada pelos pacientes com  $\geq 80$  anos, pois, a taxa nessa população é superior o que elevaria a taxa de DALYs perdidos por 100 mil habitantes.

**Tabela 25.** Carga da doença em DALY no Brasil em 2019.

Grupo etário	Anos de vida ajustados pela incapacidade por 100 mil habitantes
<b>Infecção do trato respiratório superior</b>	
15 a 49 anos	306,56 (290,15 - 324,4)
50 a 69 anos	1.227,13 (1.150,15 – 1.307,10)
$\geq 70$ anos	5.117,98 (4.436,71 – 5.516,96)
<b><math>\geq 80</math> anos</b>	<b>8.509,72 (6953,29 – 9.327,30)</b>
<b>Infecção do trato respiratório inferior</b>	
15 a 49 anos	101,62 (60,64 – 159,82)
50 a 69 anos	78,39 (46,2 – 121,16)
$\geq 70$ anos	64,99 (38,26 a 103,62)
<b><math>\geq 80</math> anos</b>	<b>57,86 (34,69 – 91,55)</b>
<b>Todas as infecções respiratórias</b>	
15 a 49 anos	525,04 (469,83 – 602,36)
50 a 69 anos	1.501,01 (1.403,92 – 1.592,78)
$\geq 70$ anos	5.359,56 (4.659,3 – 5.761,82)
<b><math>\geq 80</math> anos</b>	<b>8.731,16 (7.147,19 – 9.559,64)</b>

Legenda: DALY: anos de vida ajustados pela incapacidade. As linhas em negrito demonstram onde a população com  $\geq 80$  anos de idade possui o maior impacto entre os grupos analisados.

Fonte: adaptado de GBD Compare, 2019 (3).

Apesar do maior impacto na população com idade  $\geq 80$  anos, a eficácia da vacina de alta dosagem se mantém, atingindo valores numéricos semelhantes aos dados agrupados de pacientes com idade de 65 anos ou mais. Os estudos presentes seção 3. *EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA VACINA DE ALTA DOSAGEM CONTRA INFLUENZA EM IDOSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA* corroboram essa eficácia, efetividade e segurança mantida pela vacina de influenza de alta dosagem na população com idade superior a  $\geq 75$  anos.

Um estudo clínico randomizado controlado por comparador ativo demonstrou que pacientes com idade de  $\geq 75$  anos de idade tiveram uma eficácia relativa vacinal (rVE) de 32,4% (IC 95%: 8,1% - 50,6%) quando comparada a HD-TIV vs SD-TIV quando considerado o desfecho de ILI provável ou confirmada, demonstrando que a vacina trivalente de alta dosagem mantém a sua eficácia relativa mesmo com o avançar da idade dos pacientes (5). A revisão sistemática da literatura com meta-análise conduzida por Lee e colaboradores (2023) demonstra que a população com idade  $\geq 75$  anos tiveram uma rVE de 24,8% (IC95% 12,3% - 35,6%;  $p < 0,001$ ), 12,0% (IC95% 7,8% - 16,0%;  $p < 0,001$ ) e 12,2% (IC95% 7,3% - 16,9%) quando considerados os desfechos de ILI, hospitalizações relacionadas à influenza/visitas de emergência e apenas hospitalizações, respectivamente, quando comparados resultados de estudos com as vacinas de HD-TIV vs SD-TIV.

### 6.1.3.1.1 Cálculo da população alvo

Para o cálculo da população a ser adicionada ao modelo, foram considerados os dados do Censo 2022 e das estimativas populacionais de 2010 elaboradas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O número de habitantes que se enquadram no grupo de  $\geq 80$  anos foi calculado para estimar os anos de vida ganhos (AVG) e os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) a partir da idade inicial dos pacientes entrando no modelo.

De acordo com o Censo, a população brasileira é constituída de 203.080.756 habitantes, um número menor quando comparada a estimativa para o ano de 2022, onde a população estimada foi de 214.828.540 habitantes (6,7). Quando consideramos apenas pessoas com  $\geq 80$  anos a projeção do IBGE informa um número de 4.798.160 pessoas, enquanto o Censo de 2022 informa um número de 4.586.956, resultando em 211.204 com idade  $\geq 80$  anos a menos no país. A Tabela 26 demonstra a diferença entre as populações.

**Tabela 26.** Estimativa populacional segundo o IBGE seguindo diferentes métodos.

Citação, ano	Projeção IBGE	Censo 2022	Diferença
Total	214.828.540	203.080.756	-11.757.784
$\geq 80$ anos	4.798.160	4.586.956	-211.204

Legenda: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Fonte: Elaboração própria a partir de IBGE, 2018, 2023.

Considerando essa diferença nas populações e a indisponibilidade do número populacional com idade igual ou superior a 80 anos por idade, foi feito um ajuste na população considerando a proporção de pessoas por idade na estimativa do IBGE para o ano de 2022:

**Tabela 27.** Estimativa de porcentagem de pessoas por idade segundo IBGE.

Idade	Homens		Mulheres	
	Número	Porcentagem*	Número	Porcentagem*
80	246.981	24%	351.339	23%
81	221.599	22%	322.827	22%
82	199.663	20%	297.501	20%
83	181.272	18%	275.792	18%
84	163.126	16%	253.606	17%
85	141.767	27%	225.927	26%
86	119.050	23%	195.227	23%
87	100.627	19%	169.517	20%
88	85.367	16%	147.518	17%

89	72.367	14%	128.364	15%
90	62.186	28%	113.994	26%
91	52.697	24%	100.173	23%
92	43.937	20%	86.992	20%
93	35.939	16%	74.536	17%
94	28.732	13%	62.882	14%
95	22.338	35%	52.101	30%
96	16.773	26%	42.257	25%
97	12.046	19%	33.402	19%
98	8.156	13%	25.581	15%
99	5.093	8%	18.827	11%
100+	2.827	100%	13.157	100%

Legenda: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. \* a porcentagem é calculada a partir da proporção de habitantes pertencente a cada grupo etário: 80 – 84 anos, 85 – 89 anos, 90 – 94 anos, 95 – 99 anos e 100+ anos de idade. Para o cálculo de habitantes no grupo de idade ≥ 90 foi aplicada a taxa de mortalidade estimada pelo IBGE.

Fonte: Elaboração própria a partir de IBGE, 2018, 2023.

Dessa forma foi possível realizar a estimativa da porcentagem de pacientes por faixa etária aplicada aos dados mais recentes do Censo de 2022, obtendo uma estimativa mais fidedigna da população analisada:

**Tabela 28.** Estimativa populacional por idade simples a partir do Censo 2022.

Idade	Homens	Mulheres	Total
80	246.301	342.939	589.240
81	220.989	315.109	536.098
82	199.113	290.388	489.502
83	180.773	269.198	449.971
84	162.677	247.543	410.220
85	134.796	217.845	352.641
86	113.196	188.243	301.439
87	95.679	163.453	259.132
88	81.169	142.241	223.410
89	68.809	123.772	192.581
90	54.075	100.169	154.244
91	45.824	88.025	133.848
92	38.206	76.442	114.648
93	31.252	65.496	96.748
94	24.985	55.256	80.240
95	17.452	34.758	52.211
96	13.104	28.191	41.295
97	9.411	22.284	31.695
98	6.372	17.066	23.438
99	3.979	12.560	16.539
100+	10.570	27.244	37.814
<b>Total</b>	<b>1.758.731</b>	<b>2.828.223</b>	<b>4.586.954</b>

Legenda: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Fonte: Elaboração própria a partir de IBGE, 2018, 2023.

Foram considerados 4.586.954 habitantes elegíveis a vacinação com HD-TIV no Sistema Único de Saúde.

#### 6.1.3.1.2 Cálculo da cobertura vacinal para a população alvo

Com o recálculo da população, foi necessário estimar a cobertura vacinal para a população alvo no período de análise dos dados, principalmente no período utilizado para o cálculo das taxas de hospitalização que são citados no tópico *6.1.3.8 Desfechos considerados: efetividade e custos*.

A estimativa populacional foi feita entre os anos de 2011 e 2021, finalizando com o dado do Censo de 2022 com a população de 4,6 milhões de habitantes. Além disso, Informe Técnico

Operacional: Vacinação contra a Influenza para a estimativa de doses aplicadas em habitante com idade  $\geq 80$  anos (2).

**Tabela 29.** Estimativa populacional anual e cobertura vacinal estimada.

Idade	Projeção 2010-2060	Vacinas aplicadas	Cobertura vacinal
2011	3.087.589	2.091.357	67,73%
2012	3.204.071	2.232.475	69,68%
2013	3.325.832	2.406.335	72,35%
2014	3.456.069	2.358.496	68,24%
2015	3.595.599	2.442.236	67,92%
2016	3.746.759	2.651.673	70,77%
2017	3.913.381	2.661.227	68,00%
2018	4.089.322	2.705.777	66,17%
2019	4.266.561	2.890.366	67,74%
2020	4.441.053	3.468.382	78,10%
2021	4.617.408	2.919.252	63,22%
2022	4.798.160	3.067.960	63,94%

Considerando o Censo de 2022 como a população elegível em 2022 e considerando a população de 2011 da projeção do IBGE como a população elegível inicial, foi possível realizar uma análise de tendência para ajuste populacional entre esses dois anos. Assim, foi possível calcular a cobertura vacinal ajustada para todos os anos.

**Figura 14.** Estimativa populacional e equação da reta de linha de tendência.



Legenda: dados de população segundo o IBGE. Os dados entre os anos de 2011 e 2021 são referentes a projeção populacional do IBGE para os anos de 2010 a 2060. Os dados de 2022 são referentes ao Censo 2022 (6,7)..  
Fonte: elaboração própria.

Com a análise de tendência e a equação da reta, foram calculados os habitantes para cada ano e a respectiva cobertura vacinal anual com os valores ajustados:

**Tabela 30.** Estimativa populacional e cobertura vacinal ajustadas.

Idade	Projeção 2010-2060	Vacinas aplicadas	Cobertura vacinal
2011	3.039.348	2.091.357	68,81%
2012	3.188.718	2.232.475	70,01%
2013	3.338.088	2.406.335	72,09%
2014	3.487.458	2.358.496	67,63%
2015	3.636.828	2.442.236	67,15%
2016	3.786.198	2.651.673	70,04%

2017	3.935.568	2.661.227	67,62%
2018	4.084.938	2.705.777	66,24%
<b>2019</b>	<b>4.234.308</b>	<b>2.890.366</b>	<b>68,26%</b>
2020	4.383.678	3.468.382	79,12%
2021	4.533.049	2.919.252	64,40%
2022	4.586.954	3.067.960	66,88%

Legenda: em negrito, valor de cobertura vacinal utilizado no modelo para o cálculo das hospitalizações no ano de 2019.

Fonte: elaboração própria.

Dessa forma, foi utilizado o valor de 68,26% de cobertura vacinal para realizar um ajuste entre a cobertura vacinal e a taxa de hospitalização estimada para o ano de 2019 de acordo com o tópico *6.1.3.8 Desfechos considerados: efetividade e custos.*

### **6.1.3.2 Perspectiva de análise**

A perspectiva de análise adotada foi do Sistema Único de Saúde (SUS), tanto para custos quanto para a população elegível.

### **6.1.3.3 Intervenção**

A intervenção considerada nessa análise foi a vacinação com a HD-TIV em todos os pacientes elegíveis. De acordo com a bula do produto, a HD-TIV deve ser utilizada na dose de 0,5 mL por pessoa para todos os pacientes elegíveis à vacinação, sendo os pacientes com idade  $\geq 80$  anos considerados nesta avaliação econômica em saúde. A vacina deve ser administrada anualmente considerando as variações nas cepas de influenza presentes no país (8). Foi aplicada uma taxa de cobertura de 90% para HD-TIV de acordo com a meta do Ministério da Saúde sobre a vacinação de influenza nessa população.

### **6.1.3.4 Comparador**

O comparador selecionado para a análise foi a vacina de influenza trivalente de dosagem padrão utilizada pelo Ministério da Saúde na campanha de vacinação de 2023. A vacina selecionada (vacina influenza trivalente de dose padrão produzida pelo Instituto Butantan) foi indicada para todos os habitantes dos grupos prioritários a partir de seis meses de idade (2). Assim como para HD-TIV, foi considerada uma taxa de cobertura de 90% da população alvo para SD-TIV.

### **6.1.3.5 Horizonte temporal**

As diretrizes brasileiras para avaliações econômicas afirmam: *“O horizonte temporal deve tomar como base, o curso natural da condição mórbida e o provável impacto que a intervenção tenha sobre ele, devendo ser capaz de capturar todas as consequências e custos relevantes para a medida de resultado escolhida.”* (9)

Portanto, para capturar totalmente os benefícios das vacinas HD-TIV e SD-TIV, os custos e as consequências foram estimados durante uma temporada de gripe (6 meses), com exceção de mortes precoces, cujas consequências em termos de anos de vida perdidos foram capturadas até a idade média da morte com base na expectativa de vida brasileira segundo o IBGE (10). Presume-se que as

mortes por influenza ocorram no meio da estação. Além disso, todo o horizonte vitalício (*lifetime*) é usado para capturar as consequências de longo prazo da mortalidade por influenza evitada. Além disso, nos cenários que analisaram eventos cardiorrespiratórios, o horizonte temporal foi estendido para 12 meses, pois eventos cardiorrespiratórios podem ocorrer até 6 a 8 meses após um episódio de influenza.

#### **6.1.3.6 Taxa de desconto**

A taxa de desconto utilizada no modelo foi de 5% para custos e desfechos por ano, segundo as recomendações das diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica (9).

Vale ressaltar que, de acordo com revisão publicada por Jit e Mibei (2015), as análises econômicas em saúde para vacinas são fortemente influenciadas pelos descontos aplicados (11). Diferente das medicações que o efeito ocorre num curto prazo, as vacinas possuem eficácia a longo prazo e possuem efeitos externos, como uma proteção da população ao redor do paciente vacinado, fatores que são penalizados com a aplicação de um desconto fixo anual para ambos desfechos e custos.

#### **6.1.3.7 Estrutura do modelo econômico**

Para a análise das estratégias vacinais, foi desenvolvido um modelo estático estruturado em uma árvore de decisão onde os pacientes entravam exclusivamente no braço HD-TIV ou SD-TIV. Os pacientes vacinados podiam seguir para desfechos leves (consulta ambulatorial e visita de emergência) ou desfechos graves (hospitalização) de acordo com a eficácia das vacinas descritas nos estudos.

Nos desfechos de hospitalização, foram considerados quatro cenários diferentes para a hospitalização dos pacientes: definição ampla de influenza, doença cardiorrespiratória, doença respiratória e todas as causas. Para esses diferentes cenários, foi considerada uma eficácia relativa vacinal de redução de hospitalização segundo o estudo de Lee et al. 2021 (12).

Os óbitos possivelmente relacionados à influenza foram condicionados à hospitalização. Pacientes não hospitalizados podiam seguir para o desfecho de óbito a partir da mortalidade padrão da população brasileira. A Figura 15 demonstra visualmente o esquema da árvore de decisão do modelo econômico em saúde.



Foi considerado que cerca de 85% das infecções por influenza seriam da linhagem A e 15% da linhagem B, segundo a média aritméticas de infecções por influenza no país (entre 2015 e 2019).

A eficácia vacinal adicionada ao modelo considerou o estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por ativo de fase IIIb-IV conduzido por Diaz Granados e colaboradores (2014), onde foi feita a comparação entre a vacinação com HD-TIV comparada a vacinação com SD-TIV em idosos com idade  $\geq 65$  anos. A rVE calculada nesse estudo foi de 24,2% (4).

#### 6.1.3.9.3 Visitas de emergência

Foram considerados os valores descritos por Trucchi e colaboradores (2019) para doenças semelhantes a influenza dividido pela taxa de ataque de influenza na população não vacinada (7,2%) para estimar o número de consultas de emergência relacionadas à influenza (14).

Para a visita ao clínico geral, foi considerada uma taxa de 16,43% para os pacientes que desenvolvem influenza, de acordo com o histórico de atendimento de influenza no SUS. A média de dias de hospitalização dos pacientes com influenza foi de 5,9 dias. Para os cálculos dessas variáveis, foram considerados as internações relacionadas com os CID-10 J9 – J18 que abrangem infecções por influenza e pneumonias no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DataSUS.

#### 6.1.3.9.4 Taxa de hospitalizações e mortalidade

Para o cálculo da taxa de hospitalizações, foram utilizados os dados do SIH do DataSUS. A partir das Autorizações de Internações Hospitalares (AIH) foi possível estimar o número de hospitalizações por idade e por CID. Os CIDs avaliados para cada tipo cenário de hospitalização e a taxa de hospitalização calculada se encontra na Tabela 31.

**Tabela 31.** Hospitalizações e frequências de hospitalizações para o ano de 2019.

Cenário	CIDs	Nº de hospitalizações	Taxa de hospitalização*	Taxa de mortalidade
Todas as causas	Todos	751.028	25.983,34	18,25%
Definição ampla de influenza	J09 a J11 (primário ou secundário) + J12 a J18 (primário)	118.797	4.110,10	23,08%
Respiratórias	CID-10 definição ampla de influenza + J40 a J45 e J96 (primário)	151.893	5.255,15	22,87%
Cardiorrespiratórias	CID-10 respiratórias + I20, I21, I24, I25, I50, I60, I61, I62, I63, I65, I66, I67, I69, G45 (Primário)	234.527	8.144,09	20,86%

Legenda: \* taxa calculada para 100 mil habitantes. Dados sobre internação são referentes ao ano de 2019. Para o cálculo da taxa de hospitalização, foi considerada a população ajustada para o ano de 2019 de 2.890.366 habitantes presentes na população alvo.  
Fonte: elaboração própria.

Além disso, foi calculada a proporção de internações relacionadas com doenças respiratórias e cardiovasculares a partir dos mesmos dados do SIH. Dessa forma, foi estimada a taxa de hospitalização para pacientes com doenças respiratórias e cardiovasculares em 20,2% e 11,0%, respectivamente.

O cálculo de mortalidade considerou a mortalidade padrão segundo o IBGE e o risco de óbito de pacientes hospitalizados segundo a definição de hospitalização. Para cada definição, a mortalidade variou de acordo com os desfechos observados nas internações relacionadas com influenza.

O cálculo para o ano de 2019 se justifica por ser último ano pré-pandemia da infecção causada pela COVID-19. A taxa de cobertura vacinal calculada no tópico 6.1.3.1.2 *Cálculo da cobertura vacinal para a população alvo* de 68,26% foi aplicada ao período de análise para cálculo da eficácia relativa das vacinas no período de hospitalização analisado.

#### 6.1.3.9.5 Eficácia relativa das vacinas em redução de hospitalização

A vacinação com HD-TIV pode levar a redução de hospitalizações que geram custos e desfechos importantes em saúde para o SUS e para a população alvo. A revisão sistemática da literatura com meta-análise conduzida por Lee e colaboradores 2021 demonstra a eficácia relativa das vacinas de alta dosagem comparada com vacinas de dosagem padrão nos desfechos relacionados à hospitalização. A Tabela 32 inclui os valores e seus respectivos intervalos de confiança utilizados no modelo para a redução das hospitalizações.

**Tabela 32.** rVE em hospitalizações possivelmente relacionados à influenza.

Cenário	rVE	IC 95%
Todas as causas	8,4%	5,7% - 11,0%
Definição ampla de influenza	13,4%	7,3% - 19,2%
Respiratórias	27,3%	15,3% - 37,6%
Cardiorrespiratórias	17,9%	15,0% - 20,8%

Legenda: rVE: eficácia vacinal relativa; IC: intervalo de confiança. Definição ampla de influenza considerada como redução das hospitalizações por pneumonia/influenza.

Fonte: Lee e colaboradores 2021 (12).

Assim, o modelo considera que a vacinação com HD-TIV pode reduzir as hospitalizações relacionadas à diversas causas como em doenças respiratórias, cardiorrespiratórias e influenza por definição ampla.

#### 6.1.3.9.6 Valores de utilidade

Os valores de utilidade para a população de interesse foram adicionados a partir do estudo de Silva e colaboradores 2017, que realizou a avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde a partir de uma análise populacional de pessoas vivendo em Brasília. O valor utilizado foi de 0,822 para pacientes com idade  $\geq 80$  (15).

Além dos valores basais de utilidade, foram aplicados valores de desutilidade a partir dos casos de influenza e a duração desses casos. Considerando a duração da infecção por influenza de seis dias, o valor de utilidade durante a infecção foi de 0,295 de acordo com a perda de utilidade descrita por Turner e colaboradores (2003) (16). Assim, a perda de utilidade para cada caso de influenza foi estimada em 0,0087 para cada caso em pacientes com idade  $\geq 80$  anos.

Para cada caso de hospitalização, foi considerada uma perda de utilidade de 0,018 de acordo com utilizado por Baguelin e colaboradores (2015) e descrito por Siddiqui e colaboradores (2008) (17,18).

### 6.1.3.10 Custos considerados no modelo

Neste modelo econômico, foram considerados apenas os custos diretos relacionados com a prevenção e o tratamento das infecções por influenza em idosos com idade  $\geq 80$  anos.

#### 6.1.3.10.1 Custos relacionados a prevenção

Para a prevenção das infecções, foram considerados os custos de aquisição das vacinas HD-TIV e SD-TIV.

Para a vacina HD-TIV, como mencionado na seção 2.3 *Custo de aquisição* foi utilizado o preço disponibilizado pela CMED no mês de março de 2024 (1) com um desconto de 18% ao PMVG 0%. Dessa forma, o custo de aquisição de HD-TIV foi de R\$ 134,03. Para a vacina SD-TIV, foi considerado o custo de aquisição presente no contrato nº 4/2024 do Departamento de Logística (DLOG) do Ministério da Saúde para a compra de vacinas de influenza trivalente de dosagem padrão (19). Não foram considerados custos da aplicação das vacinas.

**Tabela 33.** Custo de aquisição de vacinas considerados no modelo.

Vacina	Descrição	Preço unitário	Fonte
HD-TIV	Dosagem alta	R\$ 134,03	CMED PMVG 0% 03/24 com 18% de desconto
SD-TIV	Dosagem padrão	R\$ 16,97	DLOG Nº 4/24

Legenda: DLOG: departamento de logística do Ministério da Saúde.  
Fonte: elaboração própria.

#### 6.1.3.10.2 Custos relacionados a internações

Os custos relacionados às internações foram considerados a partir dos dados obtidos no SIH, como descrito no tópico 6.1.3.9.4 *Taxa de hospitalizações*. A partir do número anual de hospitalizações para cada um dos cenários do modelo, foi estimado o custo unitário por evento total de hospitalização (admissão à alta). Os custos são descritos na Tabela 34:

**Tabela 34.** Custos de hospitalizações para os eventos de interesse.

Cenário	Custo por internação
Todas as causas	R\$ 1.811,08
Definição ampla de influenza	R\$ 1.027,60
Respiratórias	R\$ 1.056,04
Cardiorrespiratórias	R\$ 1.381,97

Fonte: elaboração própria a partir de SIH/2019.

#### 6.1.3.10.3 Outros custos

Além dos custos de vacinação e das internações, foram considerados outros custos de eventos relacionados com a infecção por influenza: prescrição de medicamentos, consultas médicas e visita de emergência.

**Tabela 35.** Custos adicionais no modelo.

Cenário	Custo	Fonte
Medicações*	R\$ 179,40	BPS
Consulta médica**	R\$ 28,00	Procedimento SIGTAP * 2,8
Consulta de emergência**	R\$ 87,19	Procedimento SIGTAP * 2,8

Legenda: BPS: Banco de Preços em Saúde; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. \* foram considerados oseltamivir 2 vezes ao dia e paracetamol 4 vezes ao dia por cinco dias. \*\* Foram considerados procedimentos SIGTAP multiplicado pelo fator de correção de 2,8 para o reajuste dos custos para as três esferas. Para o procedimento de consultas de emergência, foram considerados: consulta, hemograma completo, quantificação de creatina, proteína reativa C e raio x tórax.  
Fonte: elaboração própria.

### 6.1.3.11 Análise de sensibilidade

Para avaliar as incertezas relacionadas ao modelo, foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas (univariada) e probabilísticas. A análise probabilística considerou 1.000 iterações por simulação para cada cenário analisado.

Os principais parâmetros do modelo foram variados de acordo com os intervalos de confiança dos estudos (quando disponível) ou variados  $\pm 20\%$  do valor central. As variáveis incluídas em cada uma das análises e os tipos de distribuição estão descritos na Tabela 36.

**Tabela 36.** Variáveis utilizadas nas análises de sensibilidade e suas distribuições.

Variável	Valor	Inferior	Superior	Distribuição
Taxa de desconto	5%	0%	5%	-
Taxa de ataque de influenza	7,2%	5%	10%	Uniforme
Eficácia estimada	50%	39%	65%	LogNormal
Casos de influenza por linhagem A	85%	0%	100%	Beta
rVE HD-TIV vs SD-TIV	24,2%	9,7%	36,5%	Uniforme
Probabilidade de consulta médica	16,4%	12,3%	20,5%	Gama
Probabilidade de visita de emergência	21,2%	17,0%	25,5%	Beta
Duração da internação (dias)	5,9	5,4	8,2	Gama
Taxa hospitalização – todas as causas	25.983,34	20.204,68	30.307,02	Beta
Taxa hospitalização – definição ampla de influenza	4.110,10	3.288,08	4.932,12	Beta
Taxa hospitalização – respiratórias	5.255,15	4.204,12	6.306,18	Beta
Taxa hospitalização – cardiorrespiratórias	8.144,09	6.290,32	9.435,48	Beta
Cobertura vacinal no período de hospitalizações	68,3%	54,6%	81,9%	Beta
Hospitalizações na temporada de influenza	59,2%	50,0%	100%	Uniforme
Hospitalizações respiratórias	20,2%	18,1%	22,2%	Beta
Hospitalizações cardiovasculares	11,0%	9,9%	12,1%	Beta
Eficácia hospitalização – todas as causas	8,4%	5,7%	11,0%	Log Normal
Eficácia hospitalização – definição ampla de influenza	13,4%	7,3%	19,2%	Log Normal
Eficácia hospitalização – respiratórias	27,3%	15,3%	37,6%	Log Normal
Eficácia hospitalização – cardiorrespiratórias	17,9%	15,0%	20,8%	Log Normal
Custo – HD-TIV	R\$ 134,03	R\$ 134,03	R\$ 162,80	Gama
Custo – SD-TIV	R\$ 16,97	R\$ 13,58	R\$ 20,36	Gama
Medicações	R\$ 179,40	R\$ 143,52	R\$ 215,28	Gama
Consulta médica	R\$ 28,00	R\$ 22,40	R\$ 33,60	Gama
Consulta de emergência	R\$ 87,19	R\$ 69,75	R\$ 104,63	Gama
Custo hospitalização – todas as causas	R\$ 1.811,08	R\$ 1.448,86	R\$ 2.173,30	Gama
Custo hospitalização – definição ampla de influenza	R\$ 1.027,60	R\$ 822,08	R\$ 1.233,12	Gama
Custo hospitalização – respiratórias	R\$ 1.056,04	R\$ 844,83	R\$ 1.267,25	Gama
Custo hospitalização – cardiorrespiratórias	R\$ 1.381,97	R\$ 1.105,58	R\$ 1.658,36	Gama
Probabilidade de óbito após hospitalização	18,2%	18,5%	27,7%	Beta
Probabilidade de óbito geral	7,86%	6,3%	9,4%	Beta
Utilidade	0,82	0,80	1,00	Beta
Duração média da temporada de influenza	0,6	0,3	1,0	Gama
Duração da infecção por influenza (dias)	6	4	12	Gama
Utilidade por dia de influenza	0,295	0,236	0,354	Beta
Perda de utilidade por hospitalização	0,018	0,014	0,022	Normal

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; rVE: eficácia relativa vacinal.

Fonte: Elaboração própria.

## 6.1.4 Resultados

### 6.1.4.1 Cenário base

No cenário onde foram consideradas todas as causas de hospitalizações, a vacinação com HD-TIV levou a uma redução expressiva em desfechos relevantes para a infecção. Foram estimadas uma redução de 35.965 casos de influenza, 5.909 consultas médicas e 7.635 visitas médicas.

Quando consideradas as hospitalizações, o número foi reduzido em cerca de 51.885 hospitalizações e houve uma redução de 306.120 dias de ocupação de leitos por todas as causas. Neste modelo de custo efetividade, a mortalidade dos pacientes foi associada diretamente com a hospitalização. Dessa forma, a vacinação com HD-TIV levou a uma redução de 8.724 óbitos por todas as causas, 9.468 óbitos exclusivamente relacionadas à influenza e um aumento da mortalidade basal (744), que pode estar relacionada com um maior número de pacientes indo a óbito por causas naturais.

Ao final, foram estimadas um ganho de anos de vida (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), onde houve um ganho de 41.727 AVAQ e 49.247 AVG com a estratégia de vacinação com HD-TIV.

**Tabela 37.** Desfechos clínicos estimados no modelo para hospitalizações por todas as causas.

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Desfechos gerais			
Casos de influenza	181.643	145.678	-35.965
Consultas médicas por influenza	29.844	23.935	-5.909
Consultas de emergência por influenza	38.563	30.927	-7.635
Hospitalização			
Todos os tipos de hospitalização	692.659	640.774	-51.885
Ocupação de leitos (dias)	4.086.689	3.780.569	-306.120
Óbitos			
Óbitos por todas as causas	477.019	468.295	-8.724
Óbitos relacionados com influenza	126.403	116.935	-9.468
Óbitos por outras causas	350.616	351.360	744
AVAQ toda população	20.156.291	20.198.018	41.727
AVG toda população	24.538.118	24.587.366	49.247
AVAQ por indivíduo	4,4034	4,3943	0,009097
AVG por indivíduo	5,3603	5,3495	0,01074

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos.

Fonte: Elaboração própria.

No cenário de custos, a estratégia de vacinação com HD-TIV apresentou um custo incremental de R\$ 483.253.952 para a aquisição de vacinas. Em todos os outros custos relacionados com a infecção por influenza, a estratégia de vacinação proposta demonstrou ter uma redução nos custos: -R\$ 1.060.095 para prescrição de medicações, -R\$ 165.455 em consultas ambulatoriais, -R\$ 665.735 em consultas de emergência e -R\$ 93.967.341. A vacinação com HD-TIV resultou em um custo incremental de R\$ 387.395.326.

**Tabela 38.** Custos resultantes do modelo de custo-efetividade

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Vacinação	R\$ 70.056.548	R\$ 553.310.500	R\$ 483.253.952
Prescrição de medicamentos	R\$ 5.354.015	R\$ 4.293.920	-R\$ 1.060.095
Consultas ambulatoriais	R\$ 835.632	R\$ 670.177	-R\$ 165.455
Consultas de emergência	R\$ 3.362.298	R\$ 2.696.563	-R\$ 665.735
Hospitalizações	R\$ 1.254.460.994	R\$ 1.160.493.653	-R\$ 93.967.341
Total – toda população	R\$ 1.334.069.488	R\$ 1.721.463.813	R\$ 387.395.325

Total – por indivíduo	R\$ 290,84	R\$ 375,30	R\$ 84,46
-----------------------	------------	------------	-----------

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos.  
Fonte: Elaboração própria.

Em suma, a análise de custo-utilidade resultou em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) utilizando a estratégia de vacinação com HD-TIV de R\$ 7.866/AVG e R\$ 9.284/AVAQ. Dessa forma, os resultados da análise de custo-utilidade demonstram que a incorporação da estratégia de vacinação com HD-TIV é custo-efetiva, permanecendo abaixo do limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec de 1 PIB per capita (20).

**Tabela 39.** Resultado da avaliação econômica de acordo com a RCUI

Desfechos	HD-TIV	SD-TIV	Diferença	RCUI	Abaixo do limiar? *
<b>AVAQ</b>					
Custos	R\$ 375,30	R\$ 290,84	R\$ 84,46	<b>R\$ 9.284/AVAQ</b>	<b>Sim</b>
AVAQ	4,4034	4,3943	0,009097		
<b>AVG</b>					
Custos	R\$ 375,30	R\$ 290,84	R\$ 84,46	<b>R\$ 7.866/AVG</b>	<b>Sim</b>
AVG	5,3603	5,3495	0,01074		

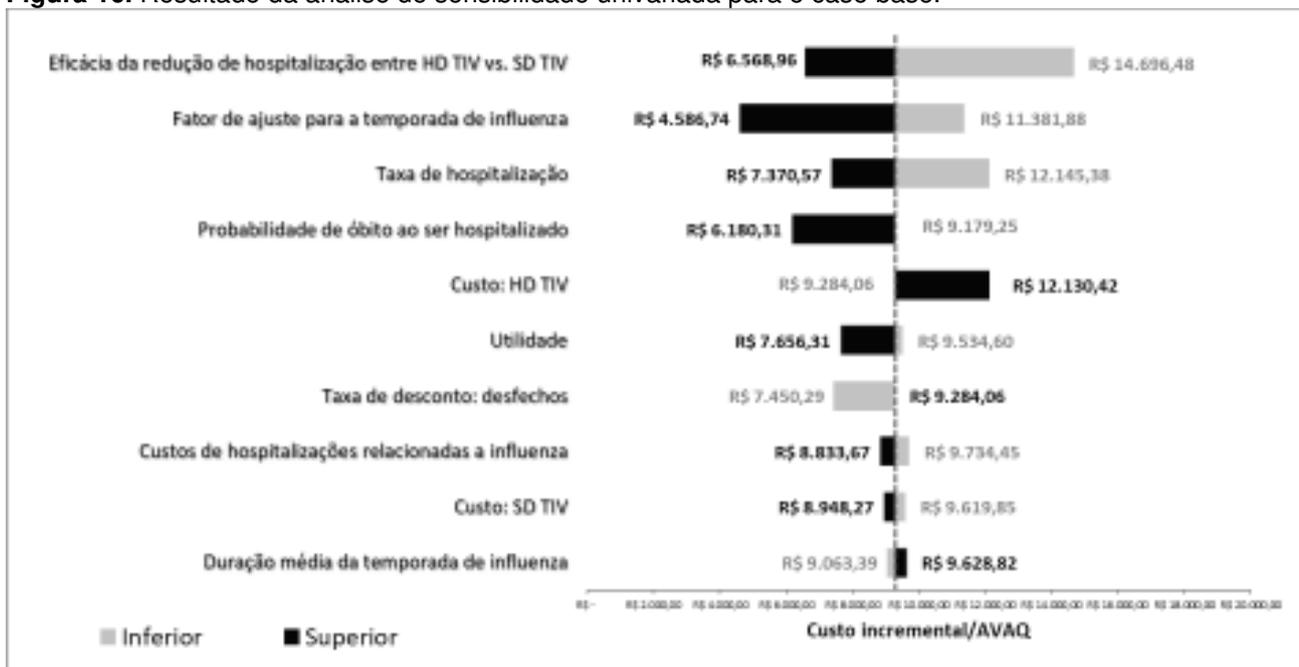
Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. \* Limiar de custo-efetividade considerando 1 PIB per capita de acordo com o IBGE (R\$ 50.194) (21).  
Fonte: Elaboração própria.

#### 6.1.4.2 Análises de sensibilidade

A análise de sensibilidade univariada demonstrou que, apesar de diferentes cenários, a vacinação com HD-TIV se mantém dentro do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec.

O parâmetro que teve o maior impacto no modelo foi o de eficácia relativa entre as estratégias de vacinação na redução da hospitalização, seguido de fator de ajuste para a temporada de influenza, taxa de hospitalização e custos de aquisição da HD-TIV. O custo de aquisição de HD-TIV considerou o maior preço disponível para a venda ao governo da vacina (PMVG 0% em março de 2024) e teve uma RCUI máxima de R\$ 12.130,42, ainda permanecendo inferior ao limiar de custo-efetividade.

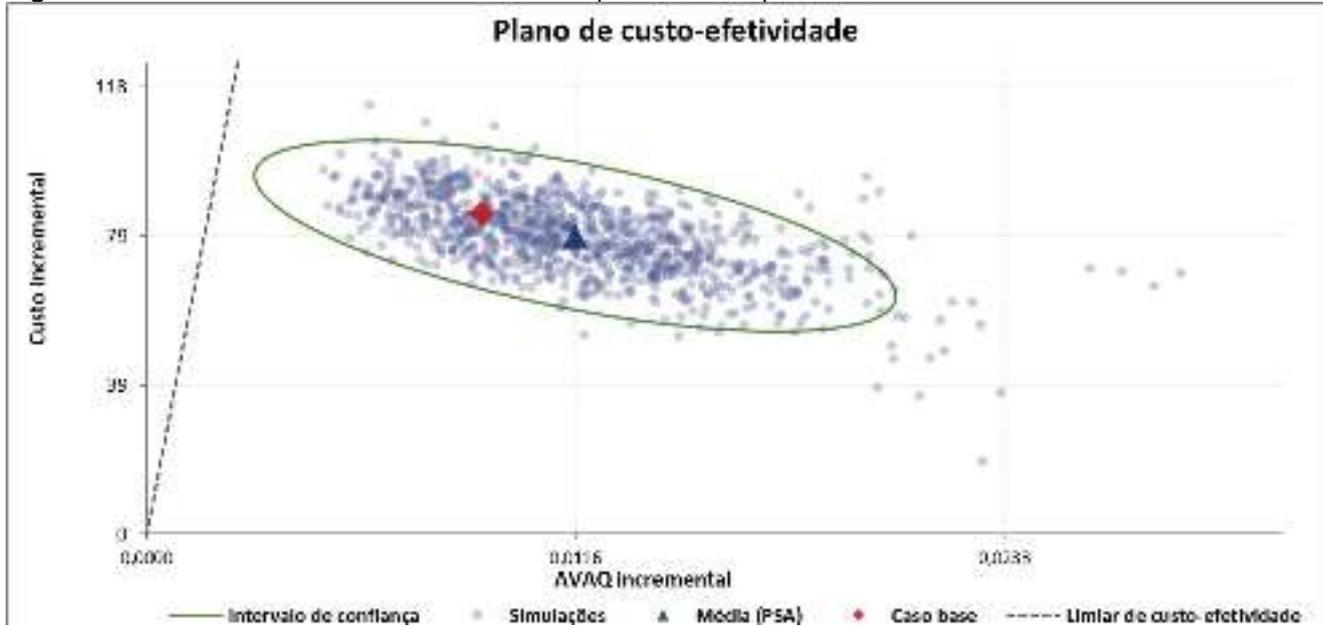
**Figura 16.** Resultado da análise de sensibilidade univariada para o caso base.



Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos.  
 Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística demonstra que em todas as simulações (mil simulações por análise), a estratégia de vacinação com HD-TIV se encontra como custo efetiva considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 50.194 (1 PIB per capita).

**Figura 17.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística para o caso base.



Legenda: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.  
 Fonte: Elaboração própria.

### 6.1.4.3 Cenários alternativos

Neste modelo, foram simulados outros cenários de internações relacionadas com influenza, onde foram divididos em três cenários além do base: influenza de definição ampla, doenças respiratórias e doenças cardiorrespiratórias. Os resultados completos estimados em desfechos e custos do modelo e as análises de sensibilidade se encontram nos *APÊNDICES*.

Em suma, os resultados encontrados corroboram o cenário base, onde todos os cenários de hospitalizações testados permanecem abaixo do limiar de custo-efetividade. Os resultados são descritos na Tabela 40.

**Tabela 40.** Resultado da avaliação econômica por cenário.

Cenário	RCUI (R\$/AAVQ)	RCEI (R\$/AVG)	Abaixo do limiar?
<b>Todas as causas</b>	<b>9.284</b>	<b>7.866</b>	<b>Sim</b>
Definição ampla de influenza	34.505	29.560	Sim
Respiratórias	12.976	10.962	Sim
Cardiorrespiratórias	14.741	12.493	Sim

Legenda: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade. Em negrito o cenário base.  
 Fonte: Elaboração própria.

## 6.2 Análise de impacto orçamentário

### 6.2.2 Objetivos

Uma análise de impacto orçamentário foi desenvolvida seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário – Manual para o Sistema de Saúde do Brasil (22). O objetivo da análise foi estimar o impacto orçamentário em cinco anos da introdução da HD-TIV em preferência a SD-TIV para idosos com idade igual ou superior a 80 anos sob a perspectiva do SUS brasileiro.

A vacina SD-TIV foi considerada como comparador no modelo pois é a vacina preconizada pelo Programa Nacional de Imunização para toda a população (2). Os idosos com idade igual ou superior a 80 anos foram selecionados como população alvo por serem a população com maior vulnerabilidade e com maiores riscos relacionados à infecção por influenza e seus desfechos negativos (3).

A Tabela 41 descreve as principais características do modelo:

**Tabela 41.** Resumo das características do modelo econômico.

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Análise de impacto orçamentário
Tipo de modelo	Modelo estático
Intervenção	HD-TIV
Comparador	SD-TIV
População em estudo	Idosos com idade $\geq$ 80 anos
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos por ano
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Medidas de utilidade	Utilizados valores padrões para a sociedade
Estimativa de recursos despendidos	Custos diretos médicos: aquisição de vacinas e medicamentos e custos diretos de internação
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística (univariada)

Legenda: HD-TIV: vacina trivalente de influenza de alta dosagem; SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão.  
Fonte: elaboração própria.

### 6.2.1 Métodos

#### 6.2.1.1 População elegível a vacinação

Todos os habitantes com idade  $\geq$  80 anos foram incluídos nesta análise. O número absoluto da população foi obtido a partir do Censo 2022 conduzido pelo IBGE. O tópico 6.1.3.1.1 *Cálculo da população alvo* descreve o ajuste populacional necessário para ajustar a idade da população. Em suma, a população elegível considerou 4.586.954 habitantes elegíveis a vacinação com HD-TIV. A população permaneceu fixa em todos os anos de análise do modelo.

**Tabela 42.** Estimativa populacional por idade simples a partir do Censo 2022.

Idade	Homens	Mulheres	Total
Total	1.758.731	2.828.223	4.586.954

Legenda: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Fonte: Elaboração própria a partir de IBGE, 2018, 2023.

### 6.2.1.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS para todas as análises.

### 6.2.1.3 Intervenção

A intervenção selecionada para o modelo foi a estratégia de vacinação com HD-TIV, conforme descrito no tópico 6.1.3.3 *Intervenção* presente na análise econômica.

### 6.2.1.4 Comparador

O comparador escolhido foi a estratégia padrão de vacinação com SD-TIV, conforme descrito no tópico 6.1.3.4 *Comparador* presente na análise econômica.

### 6.2.1.5 Horizonte temporal

Considerou-se um horizonte temporal de cinco anos, como recomendado pelas Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário – Manual para o Sistema de Saúde do Brasil (22).

### 6.2.1.6 Participação no mercado (*market share*)

Considerando a diferença de eficácia entre as vacinas HD-TIV e SD-TIV e o seu possível benefício na população alvo, considerou-se que a vacinação com HD-TIV atingiria 100% de participação do mercado no primeiro ano de análise, se mantendo com 100% após os cinco anos. A Tabela 43 mostra os diferentes cenários de participação de mercado das estratégias de vacinação.

**Tabela 43.** Estimativa populacional por idade simples a partir do Censo 2022.

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Padrão</b>					
SD-TIV	100%	100%	100%	100%	100%
HD-TIV	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Proposto</b>					
SD-TIV	0%	0%	0%	0%	0%
HD-TIV	100%	100%	100%	100%	100%
<b>População elegível</b>	<b>4.586.954</b>	<b>4.586.954</b>	<b>4.586.954</b>	<b>4.586.954</b>	<b>4.586.954</b>

Legenda: SD-TIV: vacina de influenza trivalente de dosagem padrão; HD-TIV: vacina de influenza trivalente de dosagem alta.

Fonte: Elaboração própria.

### 6.2.1.7 Custos

Os custos da análise de impacto orçamentário são provenientes da análise econômica em saúde, onde foram considerados todos os custos diretos de prevenção e tratamento das infecções relacionadas com influenza. Os custos são descritos detalhadamente no tópico 6.1.3.10 *Custos considerados no modelo*.

### 6.2.1.8 Análise de sensibilidade

Para avaliar as incertezas da análise de impacto orçamentário, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística, variando os parâmetros entre  $\pm 20\%$ . Os parâmetros foram semelhantes aos da análise econômica em saúde, sendo acrescentada a variação da população elegível.

**Tabela 44.** Variáveis utilizadas na análise de sensibilidade do impacto orçamentário.

Variável	Valor	Inferior	Superior
População	4.586.954	3.669.563	5.504.345
Taxa de ataque de influenza	7,2%	5%	10%
Eficácia estimada	50%	39%	65%
Casos de influenza por linhagem A	85%	0%	100%
rVE HD-TIV vs SD-TIV	24,2%	9,7%	36,5%
Probabilidade de consulta médica	16,4%	12,3%	20,5%
Probabilidade de visita de emergência	21,2%	17,0%	25,5%
Duração da internação (dias)	5,9	5,4	8,2
Taxa hospitalização – todas as causas	25.983,34	20.204,68	30.307,02
Taxa hospitalização – definição ampla de influenza	4.110,10	3.288,08	4.932,12
Taxa hospitalização – respiratórias	5.255,15	4.204,12	6.306,18
Taxa hospitalização – cardiorrespiratórias	8.144,09	6.290,32	9.435,48
Cobertura vacinal no período de hospitalizações	68,3%	54,6%	81,9%
Hospitalizações na temporada de influenza	59,2%	50,0%	100%
Hospitalizações respiratórias	20,2%	18,1%	22,2%
Hospitalizações cardiovasculares	11,0%	9,9%	12,1%
Eficácia hospitalização – todas as causas	8,4%	5,7%	11,0%
Eficácia hospitalização – definição ampla de influenza	13,4%	7,3%	19,2%
Eficácia hospitalização – respiratórias	27,3%	15,3%	37,6%
Eficácia hospitalização – cardiorrespiratórias	17,9%	15,0%	20,8%
Custo – HD-TIV	R\$ 134,03	R\$ 134,03	R\$ 162,80
Custo – SD-TIV	R\$ 16,97	R\$ 13,58	R\$ 20,36
Medicações	R\$ 179,40	R\$ 143,52	R\$ 215,28
Consulta médica	R\$ 28,00	R\$ 22,40	R\$ 33,60
Consulta de emergência	R\$ 87,19	R\$ 69,75	R\$ 104,63
Custo hospitalização – todas as causas	R\$ 1.811,08	R\$ 1.448,86	R\$ 2.173,30
Custo hospitalização – definição ampla de influenza	R\$ 1.027,60	R\$ 822,08	R\$ 1.233,12
Custo hospitalização – respiratórias	R\$ 1.056,04	R\$ 844,83	R\$ 1.267,25
Custo hospitalização – cardiorrespiratórias	R\$ 1.381,97	R\$ 1.105,58	R\$ 1.658,36
Probabilidade de óbito após hospitalização	18,2%	18,5%	27,7%
Probabilidade de óbito geral	7,86%	6,3%	9,4%

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; rVE: eficácia relativa vacinal.

Fonte: Elaboração própria.

### 6.2.3 Resultados

Assim como na análise econômica, foram considerados quatro cenários de hospitalizações para os resultados do impacto orçamentário: todas as causas, influenza de definição ampla, doenças respiratórias e doenças cardiorrespiratórias. O cenário base considerado foi o de todas as hospitalizações. O resultado completo dos outros cenários é descrito nos *APÊNDICES* deste documento.

#### 6.2.3.1 Caso base

Considerando os dados populacionais inseridos no modelo, a vacinação com HD-TIV resultou numa melhora de diversos desfechos clínicos, como a redução de casos de influenza, consultas médicas e consultas de emergência. Os resultados clínicos são apresentados na Tabela 45:

**Tabela 45.** Desfechos clínicos populacionais estimados na análise de impacto orçamentário

Variável	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Casos de influenza	825.652	625.844	-199.808
Consultas ambulatoriais	135.655	102.826	-32.828
Consultas de emergência	175.286	132.867	-42.419
Hospitalizações	3.431.528	3.143.279	-288.248
Todos os óbitos	2.379.756	2.331.288	-48.468
Óbitos por influenza	626.219	573.617	-52.602
Óbitos por outras causas	1.753.537	1.757.671	4.135
AVG	122.720.745	122.994.341	273.596
AVAQ	100.807.529	101.039.345	231.816

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário considerando a estratégia de vacinação com HD-TIV resultou num custo total anual de fixo de R\$ 1.759.917.692. Enquanto isso, o cenário de vacinação com SD-TIV resultou em um impacto orçamentário anual fixo de R\$ 1.329.478.442. Dessa forma, o impacto orçamentário total considerando a vacinação de todos os habitantes com idade  $\geq 80$  anos foi de R\$ 430.439.251 por ano e R\$ 2.152.196.253 no total de cinco anos de análise.

**Tabela 46.** Impacto orçamentário anual e impacto orçamentário acumulado

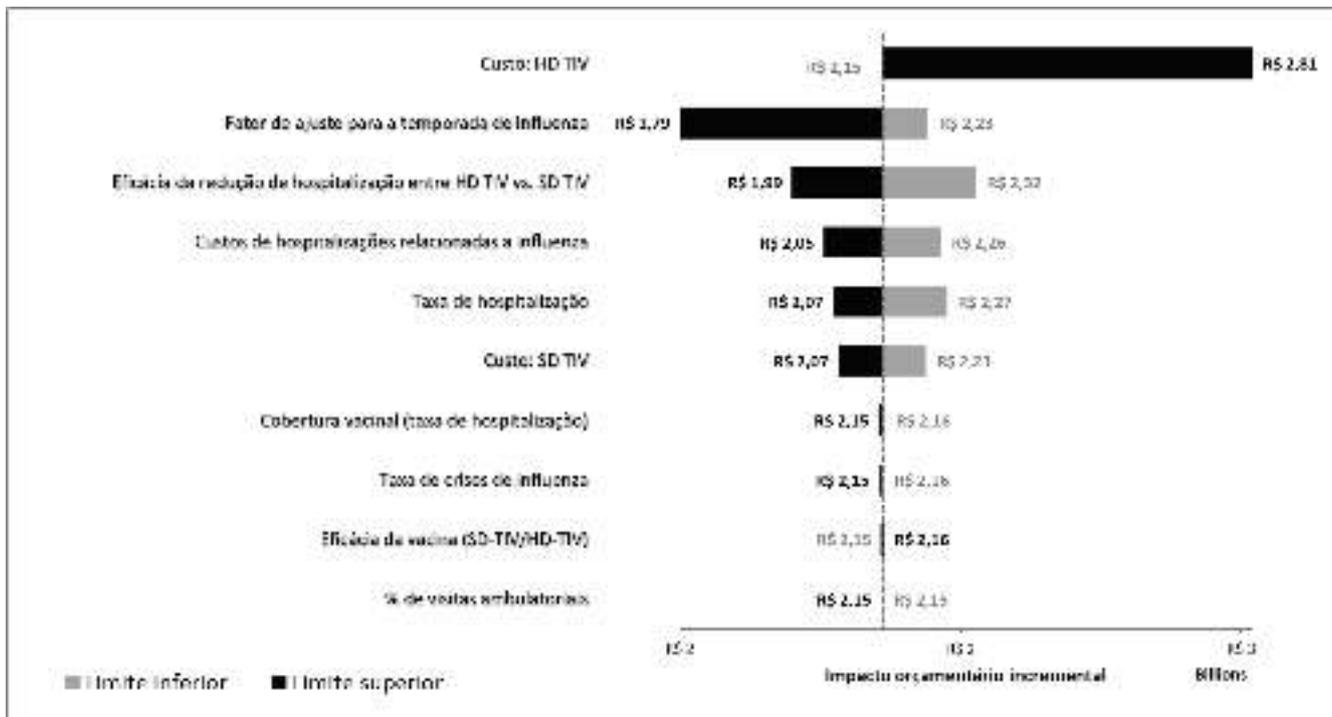
Variável	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	Impacto total (R\$)
SD-TIV	1.329.478.442	1.329.478.442	1.329.478.442	1.329.478.442	1.329.478.442	6.647.392.208
HD-TIV	1.759.917.692	1.759.917.692	1.759.917.692	1.759.917.692	1.759.917.692	8.799.588.461
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>430.439.251</b>	<b>430.439.251</b>	<b>430.439.251</b>	<b>430.439.251</b>	<b>430.439.251</b>	<b>2.152.196.253</b>

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

#### 6.2.3.2 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade univariada demonstrou que o parâmetro que mais impactou o modelo foi o custo de aquisição da HD-TIV, que o maior custo está representado pelo PMVG 0% do produto de acordo com a CMED em abril de 2024. Os outros parâmetros que influenciaram no modelo foi: fator de ajuste para a temporada de influenza, eficácia relativa de redução de hospitalização (HD-TIV vs SD-TIV), custos de hospitalizações, taxa de hospitalização e custo de aquisição de SD-TIV.

**Figura 18.** Resultado da análise de sensibilidade univariada para o caso base do Impacto Orçamentário.



Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos.  
Fonte: Elaboração própria.

### 6.2.3.3 Cenários alternativos

Em suma, os resultados encontrados corroboram o cenário base, os resultados são descritos na Tabela 47.

Os resultados de impacto orçamentário anual variaram de R\$ 323 milhões e R\$ 412 milhões e o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 1,6 bilhão e R\$ 2,1 bilhões.

**Tabela 47.** Resultado acumulado de impacto orçamentário por cenário alternativo.

Cenário	Impacto orçamentário anual (R\$)	Impacto orçamentário total (R\$)
<b>Todas as causas</b>	<b>430.439.251</b>	<b>2.152.196.253</b>
Definição ampla de influenza	519.794.734	2.598.973.670
Doenças respiratórias	494.770.507	2.473.852.536
Doenças cardiorrespiratórias		

Legenda: Em negrito o cenário base.  
Fonte: Elaboração própria.

### 6.3 Discussão das avaliações econômicas

Neste dossiê, realizamos a avaliação de custo-utilidade, e análise de impacto orçamentário para a incorporação da vacinação com HD-TIV para todos os habitantes com idade igual ou superior a 80 anos. Essa população possui um maior risco de infecções por influenza e desfechos mais graves resultantes dessas infecções principalmente por: imunossenescência (35,36), fragilidade (39) e condições subjacentes (40,41), como descrito no tópico *1.2 Idosos e a suscetibilidade à infecção por influenza*. A escolha da faixa etária para a vacinação se justifica pelo impacto causado por doenças respiratórias, principalmente a influenza, em termos de morbimortalidade. De acordo com o GBD, os dados do ano de 2019 demonstram que a população de  $\geq 80$  anos de idade no Brasil tiveram a maior carga em DALY, tanto para Infecções do trato respiratório superior e para todas as infecções, totalizando 8.731,16 DALY perdidos para o ano (3).

No Brasil, essa população é coberta pela vacinação coordenada pelo DPNI, sendo considerada um grupo prioridade desde o início do programa de vacinação. O objetivo do DPNI com o início da vacinação contra influenza foi de diminuir internações, complicações e óbitos relacionados à gripe (33). Atualmente, a SD-TIV é disponibilizada no Brasil pelo SUS, justificando a escolha do comparador no modelo econômico (34).

Considerando os fatores fisiológicos relacionados com o envelhecimento da população, foram desenvolvidas vacinas contra influenza mais recentes e melhoradas para contornar estas limitações (75). A quantidade elevada de antígenos do vírus de influenza presente na vacina (HD-TIV) podem aumentar a resposta imune em idosos, proporcionando um nível de proteção adequado contra a gripe grave e suas complicações (76). Dessa forma, a vacinação com HD-TIV é recomendada por diversas sociedades médicas e recomendações clínicas por todo o mundo, como: Canadá (78), Europa (79), Alemanha (80), Estados Unidos da América (81), Austrália (82) e França (87). Além disso, sociedades médicas brasileiras já fazem a recomendação da vacinação com HD-TIV para a população idosa, como a SBIM (83,84), a DEIC/SBC (85) e a SBPT (86).

Complementando as evidências clínicas discutidas no tópico 3. EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA VACINA DE ALTA DOSAGEM CONTRA INFLUENZA EM IDOSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA, foram levantados estudos de avaliações econômicas como evidências complementares. A maioria dos estudos incluídos comparou HD-TIV com SD-TIV, e todos estes estudos referiram que a administração de uma dosagem elevada de vacina em participantes com 60 anos ou mais conduziu a economia de custos devido à redução das hospitalizações, da morbidade e da mortalidade, em comparação com a vacina de dosagem padrão.

O estudo conduzido por Chit e colaboradores (2015) (148) demonstrou que, em comparação com a SD, a HD evitaria 195.958 casos de influenza, 22.567 hospitalizações relacionadas com influenza e 5.423 mortes relacionadas com influenza nos EUA. Além disso, a A HD gera mais 29.023 AVAQ e um impacto orçamentário de 154 milhões de dólares. A RCUI encontrada no estudo foi de 5.299 dólares/AVAQ. Outro estudo demonstrou que para três países diferentes (Bélgica, Finlândia e Portugal) a HD-QIV contribuiria para uma melhoria significativa da prevenção de influenza em termos de saúde, sendo simultaneamente eficiente em termos de custos (149).

Nesta avaliação econômica, estimou-se que a vacinação com HD-TIV resultaria em uma redução expressiva de 35.965 casos de influenza, 5.909 consultas médicas e 7.635 visitas médicas, 51.885 hospitalizações e 306.120 dias de ocupação de leitos por internações por influenza. Além disso, foi estimada uma redução de 8.724 óbitos por todas as causas, 9.468 óbitos exclusivamente relacionadas à influenza e um aumento da mortalidade basal (744), que pode estar relacionada com um maior número de pacientes indo a óbito por causas naturais. Em relação aos desfechos alvo da avaliação econômica (AVAQ e AVG), foi estimado um ganho de 41.727 AVAQ e 49.247 AVG com a estratégia de vacinação com HD-TIV, quando considerada toda a população do estudo e 0,0091 AVAQ e 0,011 AVG por indivíduo.

Em suma, a análise de custo-utilidade resultou em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) da utilizando a estratégia de vacinação com HD-TIV foi de R\$ 7.866/AVG e R\$ 9.284/AVAQ. Os resultados da análise de custo-utilidade demonstram que a incorporação da estratégia de vacinação com HD-TIV é custo-efetiva, permanecendo abaixo do limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec de 1 PIB per capita. A análise de sensibilidade demonstrou que, mesmo com a variação de diversos parâmetros, a vacinação se mantém custo-efetiva. As análises de cenário demonstram resultados semelhantes ao cenário padrão.

Quando consideramos a análise de impacto orçamentário, a vacinação com HD-TIV resultou num custo incremental anual de fixo de R\$ 430 milhões de reais. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 2,15 bilhão de reais.

Dessa forma, considerando as evidências clínica e econômicas apresentadas neste dossiê indicam que a estratégia de vacinação com HD-TIV para idosos com idade  $\geq 80$  anos é mais eficaz e custo-efetiva quando comparada a vacinação com SD-TIV. Os resultados econômicos do modelo se complementam pelos resultados clínicos estimados de redução de hospitalização e óbitos na população alvo.

---

---

## 7 REFERÊNCIAS

1. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of Influenza: Implications for Control in Health Care Settings. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(8):1094–101.
  2. Morens DM, Taubenberger JK. Making Universal Influenza Vaccines: Lessons from the 1918 Pandemic. *Journal of Infectious Diseases*. 2019;219:S5–13.
  3. Arefeh Babazadeh , Zeinab Mohseni Afshar , Mostafa Javanian , Mousa Mohammadnia-Afrouzi , Ahmad Karkhah , Jila Masrou-Roudsari , Parisa Sabbagh , Veerendra Koppolu VKV and SE. Influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome: Reality or fear.
  4. Ebrahimpour S, Babazadeh A, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Vasigala VKR, Javanian M. Outcomes of patients with definitive diagnosis of influenza A (H1N1) virus infection admitted to affiliated hospitals of babol university of medical sciences, 2015 - 2016. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2019;36(4):356–64.
  5. Rello J, Pop-vicas A. Clinical review : Primary influenza viral pneumonia. 2009;6.
  6. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021;39:A6–14.
  7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *The Lancet*. 2012;380(9836):37–43.
  8. Dao CN, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Adult hospitalizations for laboratory-positive influenza during the 2005-2006 through 2007-2008 seasons in the United States. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(6):881–8.
  9. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo MET, Stewart, Mercer W. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. 2012;6341(October):1–5.
  10. Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Co-morbidities associated with influenza-attributed mortality ., 2008;26:4697–703.
  11. Malik S, Asghar M, Waheed Y. Outlining recent updates on influenza therapeutics and vaccines: A comprehensive review. *Vaccine: X*. 2024 Mar 1;17:100452.
  12. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. 2011;26(Suppl 4).
  13. Yoo SJ, Kwon T, Lyoo YS. CLINICAL EXPERIMENTAL VACCINE Challenges of influenza A viruses in humans and animals and current animal vaccines as an effective control measure. 2018;
  14. Yu X, Wang C, Chen T, Zhang W, Yu H, Shu Y, et al. Excess pneumonia and influenza mortality attributable to seasonal influenza in subtropical Shanghai, China. 2017;1–9.
  15. Koutsakos M, Nguyen THO, Barclay WS, Kedzierska K. Knowns and unknowns of influenza B viruses. 2016;11:119–35.
  16. Chen G wu, Shih S ru, Hsiao M ren, Chang S cheng, Lin S hung, Sun C fen, et al. Multiple Genotypes of Influenza B Viruses Cocirculated in Taiwan in 2004 and 2005 □. 2007;45(5):1515–22.
  17. Hause BM, Ducatez M, Collin EA, Ran Z, Liu R, Sheng Z, et al. Isolation of a Novel Swine Influenza Virus from Oklahoma in 2011 Which Is Distantly Related to Human Influenza C Viruses. 2013;9(2).
  18. Paules C, Subbarao K. *Influenza*. 2017;697–708.
  19. Foni E, Chiapponi C, Baioni L, Zanni I, Merenda M, Rosignoli C, et al. Influenza D in Italy : towards a better understanding of an emerging viral infection in swine. *Scientific Reports*. 2017;(August):1–7.
  20. Paules CI, Fauci AS. Influenza Vaccines : Good , but We Can Do Better. 2019;219(Suppl 1):5–8.
  21. Velthuis AJW, Fodor E. Influenza virus RNA polymerase : Nature Publishing Group. 2016;14(8):479–93.
  22. Byrd-leotis L, Cummings RD, Steinhauer DA. The Interplay between the Host Receptor and Influenza Virus Hemagglutinin and Neuraminidase. 2017;
  23. Shtyrya YA, Mochalova L V, Bovin N V. Influenza Virus Neuraminidase : Structure and Function. 2009;26–32.
  24. Davidson M. *Molecular Expressions Cell Biology: The Influenza (Flu) Virus* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/influenzavirus.html>
  25. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunology*. 2018;31(2):174–83.
  26. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Types of Influenza Viruses. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
  27. Steel J, Lowen AC. Influenza A Virus Reassortment. In: Compans RW, Oldstone MBA, editors. *Influenza Pathogenesis and Control - Volume I* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2014 [cited 2024 Feb 26]. p. 377–401. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Available from: [https://doi.org/10.1007/82\\_2014\\_395](https://doi.org/10.1007/82_2014_395)
  28. Killingley B, Nguyen-Van-Tam J. Routes of influenza transmission. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2013;7(s2):42–51.
  29. Sridhar S, Brokstad KA, Cox RJ. Influenza Vaccination Strategies: Comparing Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines. *Vaccines*. 2015 Jun;3(2):373–89.
  30. Dormitzer PR, Galli G, Castellino F, Golding H, Khurana S, Del Giudice G, et al. Influenza vaccine immunology. *Immunological Reviews*. 2011;239(1):167–77.
  31. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-southern-hemisphere-influenza-season>
  32. WHO. World Health Organization. History of influenza vaccination [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-influenza-vaccination>
  33. FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Caminhos da vacinação contra o vírus influenza no Brasil [Internet]. 2005 [cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/caminhos-da-vacinacao-contra-o-virus-influenza-no-brasil>
  34. BRASIL. Ministério da Saúde. Informe Técnico Operacional de Vacinação contra a Influenza [Internet]. 2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/arquivos/informe-tecnico-operacional-de-vacinacao-contra-a-influenza-2023>
-

35. Smetana J, Chlibek R, Shaw J. In fl uenza vaccination in the elderly. 2018;14(3):540–9.
  36. Ng TWY, Cowling BJ, Gao H, Thompson MG. Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults : A Systematic Review and Meta-analysis. 2019;219.
  37. Cecília K, Torres DL, Pereira PDA, Miranda DM De, Bauer ME. Imunossenescência. 2011;(31).
  38. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2002 Nov 1;2(11):659–66.
  39. Andrew MK, Shinde V, Ye L, Hatchette T, Haguinet F, Santos G Dos, et al. The importance of frailty in the assessment of influenza vaccine effectiveness against influenza-related hospitalization in elderly people. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;216(4):405–14.
  40. Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Co-morbidities associated with influenza-attributed mortality, 1994-2000, Canada. *Vaccine*. 2008 Aug 26;26(36):4697–703.
  41. Coelho JC, Ferretti-Rebustini RE de L, Suemoto CK, Leite REP, Jacob-Filho W, Pierin AMG. Hypertension is the underlying cause of death assessed at the autopsy of individuals. *Rev esc enferm USP*. 2019;53:e03457.
  42. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018 Mar 29;51(3):1701794.
  43. Andrew MK, MacDonald S, Godin J, McElhanev JE, LeBlanc J, Hatchette TF, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Mar;69(3):696–703.
  44. Samson SI, Konty K, Lee WN, Quisel T, Foschini L, Kerr D, et al. Quantifying the Impact of Influenza Among Persons With Type 2 Diabetes Mellitus: A New Approach to Determine Medical and Physical Activity Impact. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 Nov 20;15(1):44–52.
  45. Kubale J, Kuan G, Gresh L, Ojeda S, Schiller A, Sanchez N, et al. Individual-level Association of Influenza Infection With Subsequent Pneumonia: A Case-control and Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 27;73(11):e4288–95.
  46. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1285–300.
  47. Schwarze J, Openshaw P, Jha A, del Giacco SR, Firinu D, Tsilochristou O, et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;73(6):1151–81.
  48. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4).
  49. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2016;10(5):394–403.
  50. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8(JUN):1–17.
  51. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Örtqvist Å. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: A prospective study. *Lancet*. 2001;357(9261):1008–11.
  52. M. W. Influenza in older patients: a call to action and recent updates for vaccinations. *Am J Manag Care*. 2018;24:s15–24.
  53. Prasso JE, Ms JCD. Postviral Complications Bacterial Pneumonia Influenza Respiratory viruses Bacterial pneumonia Innate immunity Interferons. *Clinics in Chest Medicine*. 2016;
  54. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(5):492–502.
  55. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: Time-series analysis of English data for 2004-2015. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(1):8–17.
  56. Fischer WA, Gong M, Bhagwanjee S, Sevransky J. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. *Global Heart*. 2014;9(3):325–36.
  57. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2017;11(5):372–93.
  58. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiology*. 2016;1(3):274–81.
  59. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: A meta-analysis. *Jama*. 2013;310(16):1711–20.
  60. Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. [cited 2024 Apr 8]. Tratamento medicamentoso do diabetes mellitus - Distúrbios hormonais e metabólicos. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-hormonais-e-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-dm-e-dist%C3%BArbios-do-metabolismo-da-glicose-no-sangue/tratamento-medicamentoso-do-diabetes-mellitus>
  61. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2013;347(7923):1–15.
  62. Ekstrand JJ. Neurologic Complications of Influenza. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2012;19(3):96–100.
  63. Watanabe T. Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections. *European journal of pediatrics*. 2013;172:15–22.
  64. Morton C. Creditor. Hazards of Hospitalization of the Elderly. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(3):219–23.
  65. Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, Gravenstein S, Mor V. Effect of influenza on functional decline. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(7):1260–7.
  66. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(6):645–50.
  67. McConeghy KW, Lee Y, Zullo AR, Banerjee G, Daiello L, Dosa D, et al. Influenza illness and hip fracture hospitalizations in nursing home residents: Are they related? *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2018;73(12):1638–42.
-

68. Fragaszy EB, Warren-Gash C, White PJ, Zambon M, Edmunds WJ, Nguyen-Van-Tam JS, et al. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2018;12(1):171–82.
  69. Diaco M, Chang LJ, Seet B, Robertson CA, Chit A, Mercer M, et al. Introductory paper: High-dose influenza vaccine. *Vaccine*. 2021;39:A1–5.
  70. Global Burden of Disease (GBD) [Internet]. [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>
  71. Brasil. Guia de Manejo e Tratamento de influenza 2023. 2023. 58 p.
  72. Organização Pan-Americana da Saúde. Alerta Epidemiológico Influenza, vírus sincicial respiratório e SARS-CoV-2. 2023;
  73. FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Monitoramento de casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) notificados no SIVEP-Gripe [Internet]. 2006 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/influenzavirus.html>
  74. Pan American Health Organization PAHO. Influenza, SARS-CoV-2, RSV and other respiratory viruses situation report. 2023.
  75. Lee KA, Flores RR, Jang IH, Saathoff A, Robbins PD. Immune Senescence, Immunosenescence and Aging. *Front Aging*. 2022 May 30;3:900028.
  76. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala VKR, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(8):4638–46.
  77. Miskulin DC, Weiner DE, Tighiouart H, Lacson EK, Meyer KB, Dad T, et al. High-dose seasonal influenza vaccine in patients undergoing dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(11):1693–702.
  78. Bacurau AG de M, Francisco PMSB. Prevalência de vacinação contra a influenza em idosos brasileiros com doenças crônicas. *Cad Saúde Pública*. 2019 May 2;35:e00230518.
  79. National Advisory Committee on Immunization (NACI) statement: Seasonal influenza vaccine for 2023-2024 [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-seasonal-influenza-vaccine-2023-2024.html>
  80. Institut national de santé publique du Québec [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 8]. Utilisation des vaccins à haute dose ou adjuvantés dans le Programme d'immunisation contre l'influenza | INSPQ. Available from: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3370>
  81. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. [Internet]. LU: Publications Office; 2020 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/751620>
  82. Koch-Institut R. Epidemiologisches Bulletin - Recommendations by the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute – 2023. 2023 [cited 2024 Feb 29]; Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/10636>
  83. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Summary: 'Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2023-24.' Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm>
  84. National Centre for Immunisation Research and Surveillance - NCIRS. Influenza vaccines for Australians. 2023; Available from: [https://ncirs.org.au/sites/default/files/2023-03/Influenza-fact-sheet\\_Mar\\_2023\\_update\\_FINAL.pdf](https://ncirs.org.au/sites/default/files/2023-03/Influenza-fact-sheet_Mar_2023_update_FINAL.pdf)
  85. Sociedade Brasileira de Imunizações. SBIm. Calendários de Vacinação: Idoso - mais de 60 anos [Internet]. [cited 2024 Mar 12]. Available from: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>
  86. Sociedade Brasileira de Imunizações. SBIm. Nota Técnica SBIm 13/03/2023: Vacinas influenza no Brasil em 2023. São Paulo. 2023;17.
  87. DEIC. DEIC. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Vacinação contra a gripe. Available from: <https://www.deic.cardiol.br/post/vacinação-contr-a-gripe>
  88. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Vacina high-dose para Influenza já está disponível para adultos com 60 anos ou mais. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/vacina-high-dose-influenza/>
  89. Guia\_Vacinas\_12.pdf [Internet]. [cited 2024 Apr 8]. Available from: [https://sboc.org.br/images/Guia\\_Vacinas\\_12.pdf](https://sboc.org.br/images/Guia_Vacinas_12.pdf)
  90. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 26]. Vaccin anti-grippal Efluelda : les recommandations de la SFGG – SFGG. Available from: <https://sfgg.org/espace-presse/communiqués-de-presse/vaccin-anti-grippal-efluelda-les-recommandations-de-la-sfgg/>
  91. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet*. 2018;391(10127):1285–300.
  92. Araújo R, Watanabe S, Boiron L, Pereira AC, Asano E. Impacto econômico da infecção por influenza no Brasil: uma análise sob a perspectiva dos sistemas de saúde e da sociedade em 2019. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2021;13(3):300–9.
  93. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNADC). Microdados da amostra. 2019;
  94. Beard JR, Officer A, Carvalho IA de, Sadana R, Pot AM, Michel JP, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *The Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2145–54.
  95. WHO. World Health Organization. World report on Ageing and Health [Internet]. 2015. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf)
  96. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World Population Ageing 2019 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>
  97. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 8.842, de 4 de janeiro de 1994. Dispõe sobre a política nacional do idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências. Brasília - DF; 1994.
-

98. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [Internet]. 2023. Available from: [https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/arquivos/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais\\_6a-edicao\\_2023.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/arquivos/manual-dos-centros-de-referencia-para-imunobiologicos-especiais_6a-edicao_2023.pdf)
  99. Pelton SI, Divino V, Postma MJ, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, et al. A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018–19 influenza season. *Vaccine*. 2021 Apr 22;39(17):2396–407.
  100. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015 Aug 26;33(36):4565–71.
  101. DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2015 Sep 11;33(38):4988–93.
  102. Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2023–24 Summary of Recommendations. 2023; Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm>
  103. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018 May;17(5):435–43.
  104. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A24–35.
  105. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):635–45.
  106. Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Lioacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X*. 2023 Jun 5;14:100327.
  107. Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2021;17(12):5475–86.
  108. Net P, Colrat F, Nascimento Costa M, Bianic F, Thommes E, Alvarez FP. Estimating public health and economic benefits along 10 years of Fluzone® High Dose in the United States. *Vaccine*. 2021;39:A56–69.
  109. Fluzone Sênior.
  110. University of York CRD. Systematic Reviews:CRD’s guidance for undertaking reviews in health care. 2009.
  111. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PMPM, Boutron Isabelle, Hoffmann TC, Mulrow CDCD, et al. BMJ. 2021. p. n71 The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.
  112. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021.
  113. Higgins J, Thomas J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2023.
  114. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug;4898.
  115. Sterne JA, Hernan MMA, Reeves BC, Savović J, Berkman NDN, Savovic J, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;355:i4919.
  116. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: sistema grade: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Ms; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).
  117. Hegde SM, Claggett BL, Udell JA, Kim KM, Joseph J, Farkouh ME, et al. Temporal Association Among Influenza-Like Illness, Cardiovascular Events, and Vaccine Dose in Patients With High-Risk Cardiovascular Disease: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 2023;6(9):e2331284.
  118. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(9):738–46.
  119. Peikert A, Claggett BL, Kim K, Udell JA, Joseph J, Desai AS, et al. Association of post-vaccination adverse reactions after influenza vaccine with mortality and cardiopulmonary outcomes in patients with high-risk cardiovascular disease: the INVESTED trial. *European journal of heart failure*. 2023;25(2):299–310.
  120. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(7):635–45.
  121. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015;33(36):4565–71.
  122. Diazgranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(9):1092–9.
  123. Chen WH, Cross AS, Edelman R, Szein MB, C. W, Blackwelder, et al. Antibody and Th1-type cell-mediated immune responses in elderly and young adults immunized with the standard or a high dose influenza vaccine. *Nacional institute of health*. 2011;29(16):2865–73.
  124. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: Safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009–2010 season. *Vaccine*. 2013;31(6):861–6.
  125. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;200(2):172–80.
-

126. Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(10):1121–7.
  127. Loeb N, Andrew MK, Loeb M, Kuchel GA, Haynes L, McElhaney JE, et al. Frailty is associated with increased hemagglutination- inhibition titers in a 4-year randomized trial comparing standard- And high-dose influenza vaccination. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(5).
  128. Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, et al. Immunogenicity and safety of Fluzone® intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults ≥65 years of age: A randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine*. 2014;32(21):2507–17.
  129. Nace DA, Lin CJ, Ross TM, Saracco S, Churilla RM, Zimmerman RK. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *Journal of Infectious Diseases*. 2015;211(12):1915–24.
  130. Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine*. 2007;25(44):7656–63.
  131. Dunning AJ, DiazGranados CA, Voloshen T, Hu B, Landolfi VA, Talbot HK. Correlates of Protection against Influenza in the Elderly: Results from an Influenza Vaccine Efficacy Trial. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016;23(3):228–35.
  132. Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, Wei Y, Xu W, Lu M, et al. Effect of Age on Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Aged ≥65 Years. *Journal of Infectious Diseases*. 2019;220(9):1511–20.
  133. Demeulemeester M, Lavis N, Balthazar Y, Lechien P, Heijmans S. Rapid safety assessment of a seasonal intradermal trivalent influenza vaccine. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017;13(4):889–94.
  134. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines among the United States Elderly, 2018-2019. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(2):278–87.
  135. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: A retrospective cohort analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(3):293–300.
  136. Kaka AS, Filice GA, Myllenbeck S, Nichol KL. Comparison of Side Effects of the 2015–2016 High-Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine and Standard Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine in Adults ≥65 Years. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(1):1–6.
  137. Moro PL, Arana J, Cano M, Menschik D, Yue X, Lewis P, et al. Postlicensure safety surveillance for high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in the vaccine adverse event reporting system, 1 July 2010-31 December 2010. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(11):1608–14.
  138. Moro PL, Woo EJ, Marquez P, Cano M. Monitoring the safety of high-dose, trivalent inactivated influenza vaccine in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2011 – 2019. *Vaccine*. 2020;38(37):5923–6.
  139. Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccination in Community-Dwelling Veterans. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(2):171–6.
  140. Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Wernecke M, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among US medicare beneficiaries in preventing postinfluenza deaths during 2012-2013 and 2013-2014. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(4):510–7.
  141. Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, et al. Relative vaccine effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among veterans health administration patients. *Journal of Infectious Diseases*. 2018;217(11):1718–27.
  142. Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, Mahmud SM, Thommes EW, Lee JKH, et al. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine*. 2019;37(11):1484–90.
  143. Young-Xu Y, Snider JT, Mahmud SM, Russo EM, van Aalst R, Thommes EW, et al. High-dose influenza vaccination and mortality among predominantly male, white, senior veterans, United States, 2012/13 to 2014/15. *Eurosurveillance*. 2020;25(19):1–10.
  144. Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine*. X. 2023 Aug;14:100327.
  145. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021 Mar;39:A24–35.
  146. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Vaccines*. 2018;17(5):435–43.
  147. Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, et al. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Vaccines*. 2019;18(3):295–308.
  148. Machado MA de A, Moura CS, Abrahamowicz M, Ward BJ, Pilote L, Bernatsky S. Relative effectiveness of influenza vaccines in elderly persons in the United States, 2012/2013-2017/2018 seasons. *npj Vaccines*. 2021;6(1):2017–22.
  149. DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2015;33(38):4988–93.
  150. Coleman BL, Sanderson R, Haag MDM, McGovern I. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2021;15(6):813–23.
  151. Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, et al. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective – A systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine*. 2022;40(22):2999–3008.
  152. Pahmeier K, Speckemeier C, Neusser S, Wasem J, Biermann-Stallwitz J. Vaccinating the German Population Aged 60 Years and Over with a Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine Compared to Standard-Dose Vaccines: A Transmission and Budget Impact Model. *PharmacoEconomics*. 2023;41(11):1539–50.
-

153. Chit A, Becker DL, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: An economic evaluation of data from a randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(12):1459–66.
  154. Alvarez FP, Chevalier P, Borms M, Bricout H, Marques C, Soininen A, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination with a high dose quadrivalent vaccine of the elderly population in Belgium, Finland, and Portugal. *Journal of Medical Economics*. 2023;26(1):710–9.
  155. Choi MJ, Shin G, Kang D, Lim JO, Kim YK, Choi WS, et al. Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination Strategies in Adults: Older Adults Aged ≥65 Years, Adults Aged 50–64 Years, and At-Risk Adults Aged 19–64 Years. *Vaccines*. 2022;10(3):1–17.
  156. Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 2015;33(5):734–41.
  157. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, et al. Cost-Effectiveness and Public Health Effect of Influenza Vaccine Strategies for U.S. Elderly Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(10):2126–31.
  158. Shireman TI, Ogarek J, Gozalo P, Zhang T, Mor V, Davidson HE, et al. Cost Benefit of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in a Long-Term Care Population During an A/H1N1-Predominant Influenza Season. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2019;20(7):874–8.
  159. van Aalst R, Russo EM, Neupane N, Mahmud SM, Mor V, Wilschut J, et al. Economic assessment of a high-dose versus a standard-dose influenza vaccine in the US Veteran population: Estimating the impact on hospitalization cost for cardio-respiratory disease. *Vaccine*. 2019;37(32):4499–503.
  160. van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, et al. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2020;38(2):372–9.
  161. van Aalst R, Russo EM, Neupane N, Mahmud SM, Wilschut J, Samson SI, et al. Comparing the impact of high-dose versus standard dose influenza vaccines on hospitalization cost for cardiovascular and respiratory diseases: Economic assessment in the US Veteran population during 5 respiratory seasons using an instrumental variable met. *Vaccine*. 2021;39:A51–5.
  162. van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, et al. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2020;38(2):372–9.
  163. trivalent-influenza-vaccine-high-dose-psd-july-2018.pdf [Internet]. [cited 2024 Apr 9]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/trivalent-influenza-vaccine-high-dose-psd-july-2018.pdf>
  164. high-dose-trivalent-influenza-vaccine-psd-november-2019.pdf [Internet]. [cited 2024 Apr 9]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/high-dose-trivalent-influenza-vaccine-psd-november-2019.pdf>
  165. atagi-statement-on-the-administration-of-seasonal-influenza-vaccines-in-2024.pdf [Internet]. [cited 2024 Apr 9]. Available from: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2024-02/atagi-statement-on-the-administration-of-seasonal-influenza-vaccines-in-2024.pdf>
  166. High Dose Influenza Vaccine for Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines.
  167. Government of Canada PS and PC. Information archivée dans le Web [Internet]. [cited 2024 Apr 9]. Available from: [https://publications.gc.ca/site/archivee-archived.html?url=https://publications.gc.ca/collections/collection\\_2018/aspc-phac/HP40-210-2018-eng.pdf](https://publications.gc.ca/site/archivee-archived.html?url=https://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP40-210-2018-eng.pdf)
  168. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2024 Apr 9]. EFLUELDA. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191303/en/efluelda](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191303/en/efluelda)
  169. World Health Organization WHO. Influenza (Seasonal). 2023.
  170. World Health Organization WHO. Vaccines against influenza : WHO position paper – May 2022 Vaccins antigrippaux : note de synthèse de l'OMS – mai 2022. 2022;(May):185–208.
  171. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015 Aug;33(36):4565–71.
  172. Schmader KE, Liu CK, Flannery B, Rountree W, Auerbach H, Barnett ED, et al. Immunogenicity of adjuvanted versus high-dose inactivated influenza vaccines in older adults: a randomized clinical trial. *Immunity and Ageing*. 2023;20(1):1–11.
-

# APÊNDICES

## Lista dos estudos excluídos e razões de exclusão

**Tabela 48.** Sumarização das publicações excluídas por texto completo

Citação, ano	Título	Razão de Exclusão
CDC,2010	Licensure of a high-dose inactivated influenza vaccine for persons aged >or=65 years (Fluzone High-Dose) and guidance for use - United States, 2010	Tipo de publicação
Biering-SÃ_2023	DANFLU-1: Feasibility of a Pragmatic Randomised Trial to Assess the Relative Effectiveness of High-dose (QIV-HD) vs Standard-dose Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV-SD) on Severe Cardio-respiratory Outcomes in Elderly Adults	Tipo de publicação
Branagan, A_2017	Clinical and Serologic Responses After a Two-dose Series of High-dose Influenza Vaccine in Plasma Cell Disorders: A Prospective, Single-arm Trial	População
Branagan, A_2016	Lower rates of influenza infection following two dose series of high dose vaccination in plasma cell disorders: Results of a randomized, double-blind, placebo-assisted clinical trial	Tipo de publicação
Calabrò G_2022	The New Quadrivalent Adjuvanted Influenza Vaccine for the Italian Elderly: A Health Technology Assessment	Intervenção
Cheng, X_2015	Health impact of trivalent, trivalent high dose and quadrivalent influenza vaccines in older adults in Ontario, Canada	Tipo de publicação
Chi, R_2010	Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in healthy older adults	Intervenção
Dang, J_2023	MF59-adjuvanted trivalent seasonal influenza vaccine compared to high-dose trivalent seasonal influenza vaccine among older adults, a systematic literature review	Tipo de publicação
Doyle, J_2018	Relative effectiveness of high-dose and standard-dose influenza vaccine against influenza-related hospitalization among older adults? united states, 2015-2017	Tipo de publicação
Dunkle, L_2017	Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older	Intervenção
Gorse, G_2022	MAS-1, a novel water-in-oil adjuvant/delivery system, with reduced seasonal influenza vaccine hemagglutinin dose may enhance potency, durability and cross-reactivity of antibody responses in the elderly	Intervenção
Haber, P_2019	Post-licensure surveillance of trivalent adjuvanted influenza vaccine (aIV3; Flud), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, July 2016â€“June 2018	duplicata
Hollingsworth, R_2021	Effectiveness of the quadrivalent high-dose influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory events in people aged 65 years and above: Rationale and design of a real-world pragmatic randomized clinical trial	Tipo de publicação
Johansen, N_2022	Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65â€“79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting: rationale and design of the DANFLU-1 Trial	Tipo de publicação
Krishnarajah, G_2021	Clinical and economic outcomes associated with cell-based quadrivalent influenza vaccine vs. Standard-dose egg-based quadrivalent influenza vaccines during the 2018â€“19 influenza season in the United States	Intervenção
Kunasekaran, M_2022	Effectiveness estimates for enhanced trivalent influenza vaccines in an aged care summer outbreak	Delineamento do estudo
Lee, J_2019	Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine for older adults by circulating strain and antigenic match: A systematic review and meta-analysis	Tipo de publicação
Leibovici Weissman, Y_2021	Clinical efficacy and safety of high dose trivalent influenza vaccine in adults and immunosuppressed populations - A systematic review and meta-analysis	População
Levin, M_2021	Relative Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine Compared to Egg-Based Trivalent High-Dose Influenza Vaccine among U.S. Older Adults during 2019-20 Influenza Season	Tipo de publicação
Liu, C_2020	Comparative safety of adjuvanted versus high-dose inactivated influenza vaccines in older adults	Tipo de publicação
MacHado, M_2021	Better outcomes with high-dose trivalent influenza vaccine in seniors	Tipo de publicação
Mc Lean, H_2018	Randomized trial of high dose, adjuvanted, and standard inactivated influenza vaccine immune response against egg- and cell-propagated vaccine strains in older adults, 2016-2017 season	Tipo de publicação
McGrath, L_2015	On-label and off-label use of high-dose influenza vaccine in the United States, 2010-2012	Desfecho
McGrath, L_2018	High-dose influenza vaccine use among patients receiving hemodialysis in the United States, 2010-2013	Desfecho
McLean, H_2021	Serologic response to sequential vaccination with enhanced influenza vaccines: Open label randomized trial among adults aged 65-74 years	Desfecho
Moro, P_2019	Monitoring the safety of high-dose, trivalent influenza vaccine in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2010-2018	Tipo de publicação

Morse, K_2023	Efficacy of the Adjuvanted Influenza Vaccine Compared with the High-Dose for Older People	Tipo de publicação
Net, P_2021	Estimating public health and economic benefits along 10 years of Fluzone® High Dose in the United States	Delineamento do estudo
Noh, J_2019	Randomized, single-blind, active-controlled phase I clinical trial to evaluate the immunogenicity and safety of GC3114 (high-dose, quadrivalent influenza vaccine) in healthy adults	População
Pelton, S_2020	Relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine compared to egg-based trivalent high dose and other egg-based vaccines	Tipo de publicação
Pelton, S_2020	Mf59 assurance 2: A real-world study to estimate the relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine compared to egg-based trivalent high-dose among u.s. older adults during 2018-19 influenza season	Tipo de publicação
Postma, M_2020	A comprehensive real-world analysis to compare adjuvanted trivalent influenza vaccine and trivalent high dose influenza vaccine by age and period of high influenza activity for the 2018-19 season among u.s. elderly	Tipo de publicação
Saade, E_2018	Comparative effectiveness of high-vs. standard-dose influenza vaccine on hospitalization for acute myocardial infarction in nursing-home residents: A post-hoc analysis from a large cluster-randomized trial	Tipo de publicação
Sarker, M_2019	Comparison of antibody responses to vaccination with a pure hemagglutinin influenza vaccine (RHA) and licensed subvirion influenza vaccine made in eggs or cell culture in adults 60 years and older	Tipo de publicação
Shinde, V_2019	Induction of broadly cross-reactive immune responses against a(H3N2) viruses: Results of a phase 2 trial of a novel recombinant hemagglutinin saponin-adjuvanted nanoparticle seasonal influenza vaccine	Tipo de publicação
Shinde, V_2022	Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial	Intervenção
Strowd, R_2014	A pilot study of high-dose influenza vaccine immunogenicity in patients with primary central nervous system malignancy	Tipo de publicação
Useche, M_2019	The high dose influenza vaccine increases immune protection in both adults and elderly seropositive RA patients	Tipo de publicação
Whitaker, J_2021	The humoral immune response to high-dose influenza vaccine in persons with monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL)	População
Woo, E_2021	Postmarketing safety surveillance of quadrivalent recombinant influenza vaccine: Reports to the vaccine adverse event reporting system	População
Woo, E_2022	Postmarketing safety surveillance of high-dose quadrivalent influenza vaccine: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System	População
Young-Xu, Y_2018	Clinical effectiveness of high-dose trivalent vs. quadrivalent influenza vaccination among veterans health administration patients	Tipo de publicação
Postma_2020	Impact of Enhanced Influenza Vaccines on Direct Healthcare Costs for the U.S. Elderly: A Comprehensive Real-World Evaluation of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine Compared to Trivalent High-Dose Influenza Vaccine for the 2018–19 Influenza Season	Tipo de publicação
Jacob_2018	An Economic Model to estimate the cost effectiveness of Trivalent influenza vaccine high dose for the elderly population in England and Wales	Delineamento do estudo
Gil de Miguel_2020	High-dose trivalent influenza vaccine. Efficacy and effectiveness	Tipo de publicação
Gonzalez_2016	Encefalitis recorrente post vacina influenza anual	Delineamento do estudo
Ortiz de Lejarazu_2021	[High-dose trivalent influenza vaccine: safety and immunogenicity]	Tipo de publicação
Pereira_2011	Estudo dos efeitos adversos e do efeito protetor da vacina contra influenza em idosos vacinados pela rede pública no município de Tubarão, Estado de Santa Catarina	Intervenção
Rodrigues_2019	Eventos adversos pós-vacinação contra influenza em idosos no Brasil	Intervenção

## Descrição sumarizada de todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática de literatura

A seguir estão relatados uma síntese de todos os estudos incluídos neste dossiê.

O estudo de Lee e colaboradores, 2018 (146) foi uma RSL cujo objetivo foi sintetizar evidências sobre a eficácia comparativa (rVE) da vacina trivalente inativada em altas dosagens contra influenza (HD-TIV3) em comparação com vacinas contra influenza em dosagem padrão (IIV3) na prevenção de desfechos clínicos tipicamente associados à influenza, incluindo doença semelhante à influenza

(provável ou confirmada em laboratório), hospitalizações e mortes em adultos com 65 anos de idade ou mais. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Medline, Embase e Web of Science e contemplou estudos randomizados e observacionais publicados em inglês até 1º de março de 2018. Foram incluídos 7 estudos primários em que a intervenção e o comparador consistiam em uma dosagem intramuscular de HD-TIV3 e SD-TIV3, respectivamente. Os resultados foram meta-analisados e o modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para estimar os efeitos agrupados. HD-TIV3 demonstrou melhor proteção contra ILI em comparação com SD-TIV3 (rVE=19,5%; IC95%:88,6-29,0%). HD-TIV3 também foi mais eficaz na prevenção de internações hospitalares por todas as causas (rVE=9,1%; IC95%:2,4-15,3%), bem como influenza (rVE=17,8%; IC95%: 8,1-26,5%), pneumonia (EVR=24,3%, IC95%:13,9-33,4%) e eventos cardiorrespiratórios (EVR=18,2%; IC95%:6,8-28,1%). O rVE contra mortalidade pós-influenza foi de 22,2% (IC95%:-18,2-48,8%) e contra mortalidade por todas as causas de 2,5% (IC95%:-5,2-9,5%).

Lee e colaboradores, 2021 (144) realizaram uma RSL com meta-análise para avaliar a eficácia/efetividade relativa da vacina (rVE) trivalente inativada de alta dosagem contra influenza (HD-TIV3) em comparação com as vacinas contra influenza de dosagem padrão (SD-TIV) em idosos com idade  $\geq 65$  anos e relataram resultados por cepa circulante e correspondência antigênica. O foco dos resultados foi a doença semelhante à influenza (do inglês, influenza-like illness, ILI) provável/confirmada laboratorialmente, internações hospitalares e morte. A RSL identificou 18 artigos, dos quais 5 eram ensaios clínicos randomizados e 13 eram estudos de coorte retrospectivos. Os estudos identificados sobre a HD-TIV3 foram realizados durante 10 temporadas consecutivas de influenza, de 2009-10 a 2018-19. Cinco estudos examinaram a rVE da HD-TIV3 em comparação à SD-TIV contra a doença semelhante à influenza (ILI) provável/confirmada laboratorialmente ao longo de 6 temporadas de influenza, incluindo dois ensaios randomizados e três estudos observacionais. Em todas as temporadas, a HD-TIV3 foi mais eficaz do que a SD-TIV na prevenção de doença, com uma rVE combinada de 15,9% (IC 95%: 4,1-26,3%;  $p = <0,01$ ). Quinze estudos examinaram a rVE da HD-TIV3 em comparação com a SD-TIV contra admissões hospitalares. Em todas as temporadas estudadas, a HD-TIV3 foi mais eficaz do que a SD-TIV na prevenção de admissões hospitalares por influenza (rVE = 11,7%; 95% CI: 7,0-16,1%;  $p < 0,001$ ), por pneumonia e influenza combinadas (P&I) (rVE = 13,4%; IC 95%: 7,3-19,2%;  $p = <0,001$ ), por pneumonia (rVE = 27,3%; IC 95%: 15,3-37,6%;  $p = <0,001$ ), por eventos cardiorrespiratórios (rVE = 17,9%; IC 95%: 15,0-20,8%;  $p = <0,001$ ) e internações hospitalares por todas as causas (rVE = 8,4%, IC 95%: 5,7-11,0%;  $p = <0,001$ ). Seis estudos examinaram a rVE do HD-TIV3 em comparação a SD-TIV para mortalidade pós-influenza, mortalidade por pneumonia e influenza combinadas, mortalidade cardiorrespiratória e por todas as causas. Em todas as temporadas, a HD-TIV3 foi mais eficaz do que a SD-TIV na prevenção da mortalidade por pneumonia/influenza (rVE = 39,9%; IC 95%: 18,6-55,6%;  $p < 0,001$ ) e mortalidade cardiorrespiratória (rVE = 27,7%; IC 95%: 13,2-32,0%;  $p < 0,001$ ). A eficácia da HD-TIV3 na prevenção da mortalidade pós-influenza não foi estatisticamente significativa (rVE = 22,2%; IC 95%: -18,2- 48,8%;  $p = 0,240$ ), assim como a mortalidade por todas as causas (rVE = 2,5%; IC 95%: -5,2- 9,5%;  $p = 0,514$ ).

O autor conclui que, independentemente da cepa circulante e da correspondência antigênica, a HD-TIV3 é mais eficaz do que a dosagem padrão de vacina na prevenção de doenças semelhantes à influenza e de hospitalizações relacionadas à influenza, tanto em condições controladas como no mundo real.

O estudo de Samson e colaboradores, 2019 (147) conduziram uma RSL para determinar a resposta de anticorpos de inibição relativa da hemaglutinação (HAI) de IIV3-HD vs. IIV3-SD em adultos com idade  $\geq 65$  anos. Com base em sete estudos randomizados, os quais incluíram mais de 18.500 participantes, as proporções combinadas dos GMT do HAI em aproximadamente 1 mês após a vacinação foram 1,74 (1,65–1,83) para influenza A/H1N1, 1,84 (1,73–1,95) para influenza A/H3N2 e 1,47 (1,36–1,58) para influenza B. As proporções HAI GMT nesses estudos foram semelhantes, independentemente do sexo, idade avançada ( $\geq 75$  anos), fragilidade e condições subjacentes. As tendências foram semelhantes para neutralização de A/H3N2 e títulos de anticorpos antineuraminidase. Em indivíduos imunocomprometidos, os índices HAI GMT foram em sua maioria  $> 1$ .

Diaz Granados e colaboradores, 2016 realizaram um ECR, duplo-cego, comparando a vacina inativada contra influenza em altas dosagens (IIV-HD) à vacina inativada contra influenza em dosagem padrão (IIV-SD) em adultos com idade  $\geq 65$  anos durante 2 temporadas de gripe, isso porque estudos observacionais sugerem que vacinação anterior contra influenza pode influenciar a imunogenicidade e a eficácia da vacinação no momento presente. Dessa forma, um subconjunto de participantes do ano 1 (Y1) reinscreveu-se no ano 2 (Y2), recebendo vacina por atribuição aleatória em ambos os anos. Foram avaliados o efeito da vacinação Y1 sobre a eficácia relativa da vacina Y2 (VE), imunogenicidade (títulos de inibição da hemaglutinação [HAI]) e segurança nos participantes reinscritos. Dos 14.500 participantes do Y1, 7.643 reinscreveram-se no Y2. Em relação aos participantes que receberam IIV-SD em ambas as temporadas, a VE foi maior para vacinados IIV-HD no Y2 (28,3% no geral; 25,1% para Y1 IIV-HD, Y2 IIV-HD; e 31,6% para Y1 IIV-SD, Y2 IIV -HD). Em modelos de regressão logística multivariada, a vacina Y1 não foi um modificador significativo de Y2 VE ( $P=0,43$ ), enquanto Y2 IIV-HD permaneceu significativamente associada a menor risco de influenza ( $P= 0,043$ ). Em comparação com a administração de IIV-SD em ambos os anos, os títulos de HAI pós-vacinação foram significativamente mais elevados em IIV-HD no Y2. Nenhuma preocupação de segurança foi levantada com a revacinação IIV-HD. A IIV-HD melhorou consistentemente as respostas imunitárias e não surgiram preocupações de segurança no contexto da revacinação IIV.

Num outro estudo associado, Diaz Granados (2015b) (121) relatou uma comparação entre vacinas inativadas contra influenza de alta dosagem e de dosagem padrão para a prevenção de eventos adversos graves em participantes com idade  $\geq 65$  anos. Os participantes no estudo original foram seguidos durante 6-8 meses após a vacinação para a ocorrência de influenza e de eventos adversos graves (EAGs). Considerou-se EAGs como eventos que: levaram à morte ou à hospitalização (ou ao seu prolongamento); considerados ameaçadores da vida ou clinicamente importantes; ou que

---

resultaram em incapacidade. A IIV-HD foi significativamente mais eficaz do que a IIV-SD na prevenção de EAGs possivelmente relacionados com influenza em geral (rVE, 17,7%; IC95%, 6,6-27,4%), pneumonia grave (rVE, 39,8%; IC 95%, 19,3-55,1%) e na prevenção de hospitalizações por todas as causas (rVE, 6,9%; IC 95%, 0,5-12,8%). O estudo concluiu que, em comparação com a IIV-SD, a IIV-HD reduziu o risco de EAGs possivelmente relacionados com influenza.

O estudo de Falsey e colaboradores, 2009 foi um ECR multicêntrico, duplo-cego que comparou a vacina HD (que contém 60 mg de hemaglutinina por cepa) com a vacina de dosagem padrão (SD) (que contém 15 mg de hemaglutinina por cepa) em adultos de ao menos 65 anos de idade. O estudo teve por objetivo avaliar se há melhora da imunogenicidade da vacina trivalente inativada contra influenza relação a de altas dosagens (HD). A vacina HD foi administrada a 2.575 indivíduos e a SD a 1.262. Houve aumento estatisticamente significativo nas taxas de soroconversão e nos títulos médios de inibição da hemaglutinação no 28º dia após a vacinação entre aqueles que receberam a vacina HD, em comparação àqueles que receberam a SD. Os títulos médios pós-vacinação para indivíduos que receberam a vacina contra a DH foram 116 para H1N1, 609 para H3N2 e 69 para cepa B; para aqueles que receberam a vacina SD, os títulos médios pós-vacinação foram de 67 para H1N1, 333 para H3N2 e 52 para cepa B. A vacina HD atendeu aos critérios de superioridade para ambas as cepas A e as respostas para a cepa B atenderam aos critérios de não inferioridade. As taxas de soroproteção foram mais elevadas para aqueles que receberam a vacina HD do que para aqueles que receberam a SD, para todas as estirpes. As reações locais foram leves a moderadas e mais frequentes em indivíduos que receberam a vacina HD. Houve aumento estatisticamente significativo na resposta de anticorpos induzida pela vacina HD em comparação a induzido pela vacina SD, sem aumento concomitante na taxa ou gravidade das reações adversas clinicamente relevantes. Os resultados sugerem que a vacina HD pode proporcionar maior proteção a adultos mais velhos.

Gravenstein, S. e colaboradores (2017) (118) efetuaram um ensaio randomizado clusterizado, pragmático, de eficácia comparativa, unicego, para comparar a eficácia da vacinação de dosagem elevada contra influenza versus dosagem padrão em residentes de lares de idosos (com idade  $\geq 65$  anos) dos EUA admitidos no hospital (NCT01815268.). O resultado primário foram as admissões hospitalares relacionadas com doenças pulmonares e semelhantes à influenza. Um total de 409 instituições foram aleatorizadas para os residentes receberem a vacina de alta dosagem e 414 instituições para os residentes receberem a vacina de dosagem padrão. Estas instituições albergavam 75.917 doentes com idade  $\geq 65$  anos. O estudo relatou que a incidência de admissões hospitalares relacionadas com as vias respiratórias foi significativamente menor nas instituições onde os residentes receberam vacinas contra influenza de alta dosagem do que naquelas que receberam vacinas contra influenza de dosagem padrão (0,185 por 1000 residentes-dia ou 3-4% ao longo de 6 meses vs 0,211 por 1000 residentes-dia ou 3-9% ao longo de 6 meses; risco relativo não ajustado de 0,888, IC95% 0,785-1,005,  $0=0,061$ , e risco relativo ajustado 0,873, 0,776-0,982,  $p=0,023$ ). O estudo concluiu que, em comparação com a vacina de dosagem padrão, a vacina contra influenza de alta dosagem pode

---

reduzir o risco de internações hospitalares relacionadas com as vias respiratórias em residentes de lares de idosos com idade  $\geq 65$  anos.

Keitel e colaboradores, 2006 realizaram um estudo em que pacientes com 65 anos ou mais (N = 202) foram distribuídos aleatoriamente para receber uma única injeção intramuscular da formulação 2001-2002 da vacina trivalente inativada contra influenza contendo 15, 30 ou 60  $\mu\text{g}$  de hemaglutinina por cepa (até 180  $\mu\text{g}$  total por dosagem) ou placebo. As respostas clínicas e sorológicas foram avaliadas durante o mês após a imunização. Dosagens crescentes de vacina provocaram níveis séricos de anticorpos significativamente mais elevados, frequências de respostas de anticorpos e títulos protetores putativos após a vacinação. Os títulos médios de anticorpos inibidores da hemaglutinação sérica 1 mês após a imunização nos grupos que receberam dosagens de 0, 15, 30 e 60  $\mu\text{g}$  foram 23, 37, 50 e 61 contra influenza A/H1N1; 43, 86, 91 e 125 contra influenza A/H3N2; e 10, 14, 18 e 24 contra influenza B, respectivamente. A inibição média da hemaglutinação sérica e os níveis de anticorpos neutralizantes contra os 3 antígenos da vacina nos participantes que receberam a dosagem de 60  $\mu\text{g}$  foram de 44% a 71% e 54% a 79%, respectivamente, superiores aos dos participantes que receberam a dosagem padrão de 15  $\mu\text{g}$ , e o nível de dosagem de 60  $\mu\text{g}$  quase dobrou a frequência de respostas de anticorpos naqueles cujos títulos de anticorpos pré-imunização estavam na metade inferior. Reações no local da injeção foram dosagem-dependentes, tendo sido aumentadas com o aumento da dosagem ( $P < 0,001$ ), mas todas foram bem toleradas. A vacina contra a influenza em altas dosagens melhora a imunogenicidade em idosos podendo levar a uma maior proteção vocntra a doença.

Peikert A. e colaboradores (2023) (119) comunicaram os resultados da análise post-hoc do estudo INVESTED (NCT02787044), randomizado, multicêntrico, duplo cego . O estudo randomizou 5.260 pacientes com hospitalização recente por insuficiência cardíaca ou infarto agudo do miocárdio para receber a vacina influenza inativada trivalente de alta dosagem ou tetravalente de dosagem padrão e relatou a associação entre reação adversa (RA) relacionada à vacina e resultados clínicos adversos em ambos os grupos de tratamento em modelos ajustados à propensão. Em comparação com as pessoas sem reações adversas (RA), as RA pós-vacinação mais frequentes foram: dor no local da injeção (60,3%), associadas a um menor risco de morte por todas as causas ou hospitalização cardiopulmonar (hazard ratio [HR] 0,83, IC95% [IC] 0,75-0,92,  $p < 0,001$ ), morte por todas as causas (HR 0,77 [IC 95% 0,62-0,96],  $p = 0,02$ ). Já RA leve (76,4%) e moderada (20,6%) foram as mais comuns e, em conjunto, associadas a menor risco de primeira hospitalização cardiopulmonar ou morte por todas as causas (desfecho primário) (HR 0,81 [IC 95% 0,74-0,90],  $p < 0,001$ ), RA grave (2,9%) foi relacionada a risco aumentado (HR 1,68 [IC 95% 1,17-2,42],  $p = 0,005$ ). O estudo concluiu que as reações pós-vacinação leves a moderadas após a vacinação contra influenza foram associadas a um risco reduzido de hospitalizações cardiopulmonares e de mortalidade por todas as causas em doentes com doença cardiovascular de alto risco, enquanto as reações graves podem indicar um risco aumentado.

---

Diaz Granados e colaboradores, 2013 (124) realizaram um ECR fase IIIb, multicêntrico, duplo-cego para comparar a vacina trivalente inativada contra influenza de alta dosagem (HD IIV3) (60 g de hemaglutinina [HA] por cepa) com a vacina de dosagem padrão (SD) (15 g de AH por cepa) em adultos  $\geq 65$  anos de idade. Avaliações de segurança (eventos adversos graves [EAG]), imunogenicidade (títulos de inibição da hemaglutinação [HAI]) e eficácia relativa foram realizadas durante a temporada de gripe de 2009-2010, que coincidiu com a pandemia de H1N1. Um total de 9.172 participantes foram inscritos em 99 centros de pesquisa nos EUA (6.117 e 3.055 randomizados para os grupos HD e SD, respectivamente). Dentro de 180 dias após a vacinação, 6,7% e 6,5% dos participantes nos grupos HD e SD, respectivamente, sofreram pelo menos um EAG, dos quais 0,4% e 0,3% tiveram desfecho fatal. Aproximadamente 0,5% dos participantes de ambos os grupos descontinuaram o estudo devido a EAG. Os títulos de HAI após a vacinação e a taxa de títulos HAI  $\geq 1:40$  pós-vacinação foram significativamente maiores no grupo HD. Não foram observados casos de doença causados por tipos/subtipos virais semelhantes aos das vacinas. Todos os casos foram classificados (genética ou antigenicamente) como semelhantes à influenza A/California/7/2009 (H1N1), cepa pandêmica. A eficácia da vacina HD em relação à vacina SD versus qualquer tipo/subtipo viral de influenza foi de 12,6% (IC 95% -140,5; 65,8) na análise de intenção de tratar. A vacina trivalente inativada contra influenza em altas dosagens é segura e bem tolerada e fornece respostas imunológicas superiores em comparação à vacina de dosagem padrão. A vacina trivalente inativada de alta dosagem contra influenza é segura e bem tolerada e proporciona respostas imunitárias superiores em comparação com a vacina de dosagem padrão.

Diaz Granados (2014) (120) relatou a eficácia da vacina de dosagem elevada em idosos num ECR de fase IIIb-IV, multicêntrico, aleatório, duplo cego (NCT01427309). O estudo comparou a vacina contra influenza, trivalente e de alta dosagem (IIV3-HD) (60  $\mu$ g de hemaglutinina por cepa inativada). Foram inscritos um total de 31 989 participantes, que foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1 para receber uma dosagem única de IIV3-HD ou IIV3-SD. O desfecho primário do estudo foi a ocorrência, pelo menos 14 dias após a vacinação, de influenza confirmada laboratorialmente causada por qualquer tipo ou subtipo de vírus influenza. A eficácia da IIV3-HD em relação à IIV3-SD para o desfecho primário foi de 24,2%. A maioria das taxas de pneumonia, doenças cardiorrespiratórias, hospitalizações, consultas médicas não rotineiras e uso de medicamentos foi menor para os participantes do grupo IIV3-HD do que para os do grupo IIV3-SD. O risco relativo de ter pelo menos um evento adverso grave com o IIV3-HD, em comparação com o IIV3-SD, foi de 0,92 (IC 95%, 0,85 a 0,99). O estudo concluiu que, em idosos com idade  $\geq 65$  anos a IIV3-HD induziu respostas de anticorpos significativamente mais elevadas e proporcionou uma melhor proteção contra influenza confirmada em laboratório do que a IIV3-SD.

Num estudo subsequente, Diaz Granados (2015a) (171) seguiu os participantes do ensaio anterior durante 6-8 meses após a vacinação para verificar a ocorrência de influenza. A eficácia (IIV-HD vs. IIV-SD) contra a doença semelhante à influenza confirmada laboratorialmente e definida por protocolo (PD-ILI) assim como o GMT da HAI (IIV-HD/IIV-SD) foram avaliados em função da idade e do número

---

de comorbidades de alto risco e de condições de fragilidade. A eficácia da IIV-HD em relação à IIV-SD para a doença semelhante à influenza definida por protocolo (PD-ILI) foi registada para idosos de 65-74 anos como 19,7% (0,4%; 35,4%) e para aqueles  $\geq 75$  anos foi de 32,4% (8,1%; 50,6%). As taxas HAI foram significativamente mais elevadas entre os receptores de IIV-HD para todas as cepas e em todos os subgrupos. O estudo concluiu que é provável que a IIV-HD proporcione benefícios superiores aos da IIV-SD em idosos  $\geq 65$  anos, independentemente da idade e da presença de comorbidades ou condições de fragilidade.

Diaz Granados (2014) (120) (relatou a eficácia da vacina de dosagem elevada em idosos num ECR de fase IIIb-IV, multicêntrico, aleatório, duplo cego (NCT01427309). O estudo comparou a vacina contra influenza, trivalente e de alta dosagem (IIV3-HD) inscritos um total de 31 989 participantes, que foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1 para receber uma dosagem única de IIV3-HD ou IIV3-SD. O desfecho primário do estudo foi a ocorrência, pelo menos 14 dias após a vacinação, de influenza confirmada laboratorialmente causada por qualquer tipo ou subtipo de vírus influenza. A eficácia da IIV3-HD em relação à IIV3-SD para o desfecho primário foi de 24,2%. A maioria das taxas de pneumonia, doenças cardiorrespiratórias, hospitalizações, consultas médicas não rotineiras e uso de medicamentos foi menor para os participantes do grupo IIV3-HD do que para os do grupo IIV3-SD. O risco relativo de ter pelo menos um evento adverso grave com o IIV3-HD, em comparação com o IIV3-SD, foi de 0,92 (IC 95%, 0,85 a 0,99). O estudo concluiu que, em idosos com idade  $\geq 65$  anos a IIV3-HD induziu respostas de anticorpos significativamente mais elevadas e proporcionou uma melhor proteção contra influenza confirmada em laboratório do que a IIV3-SD.

Num estudo subsequente, Diaz Granados (2015a) (171) seguiu os participantes do ensaio anterior durante 6-8 meses após a vacinação para verificar a ocorrência de influenza. A eficácia (IIV-HD vs. IIV-SD) contra a doença semelhante à influenza confirmada laboratorialmente e definida por protocolo (PD-ILI) assim como o GMT da HAI (IIV-HD/IIV-SD) foram avaliados em função da idade e do número de comorbidades de alto risco e de condições de fragilidade. A eficácia da IIV-HD em relação à IIV-SD para a doença semelhante à influenza definida por protocolo (PD-ILI) foi registada para idosos de 65-74 anos como 19,7% (0,4%; 35,4%) e para aqueles  $\geq 75$  anos foi de 32,4% (8,1%; 50,6%). As taxas HAI foram significativamente mais elevadas entre os receptores de IIV-HD para todas as cepas e em todos os subgrupos. O estudo concluiu que é provável que a IIV-HD proporcione benefícios superiores aos da IIV-SD em idosos  $\geq 65$  anos, independentemente da idade e da presença de comorbidades ou condições de fragilidade.

Schmader, K. E. e colaboradores (2023) (172) realizaram um ensaio clínico prospectivo, aleatório e duplo-cego (NCT03183908). Um total de 757 pacientes foram aleatorizados para receberem a vacina inativada contra influenza com adjuvante (aIIV) ou a vacina inativada contra influenza de alta dosagem (HD-TIV). O objetivo primário deste estudo era comparar a soroconversão com base no título de anticorpos HAI para a cepa A (H3N2) após a receberem a aIIV3 ou a HD-TIV3 numa população de idosos. O estudo indicou que a taxa de soroconversão da HD-TIV3 foi superior: a proporção de

---

participantes que soroconverteram após a HD-TIV3 (130 participantes [38,5%]) foi superior no dia 29 após a vacinação. Ao realizar uma análise estratificada por idade (65-79 anos, 80 anos ou mais), não se registaram diferenças significativas na porcentagem de soropositivos entre os grupos para todas as idades, nem para os grupos etários de 65 a 79 anos ou de 80 anos ou mais. Não houve diferença na taxa de GMT para o grupo  $\geq 80$  anos.

Em outro estudo (associado aos primeiros), Diaz Granados (122) (2016) relatou o efeito da vacinação do ano anterior com base na eficácia, na imunogenicidade e na segurança da vacina inativada de alta dosagem contra influenza. Um subconjunto de participantes do ano 1 (Y1) voltou a inscrever-se no ano 2 (Y2), recebendo a vacina por atribuição aleatória em ambos os anos, e foram avaliados quanto ao efeito da vacinação prévia (no ano 1) nos resultados clínicos do ano 2. A eficácia da vacina (VE) foi maior para os vacinados com IIV-HD no ano 2 (28,3% no total). Os títulos de HAI pós-vacinação foram significativamente mais elevados para os padrões que incluíam IIV-HD no Y2. Os participantes que registraram Efeitos Adversos Graves (EAG) no prazo de 30 dias e 180 dias após a vacinação são menos numerosos na IIV-HD do que na IIV-SD. O estudo concluiu que a IIV-HD proporcionaria benefícios clínicos em comparação com a IIV-SD, independentemente da vacinação anterior com a IIV-HD ou a IIV-SD. A resposta imune foi consistentemente melhorada no caso da IIV-HD, e não houve preocupações de segurança para a revacinação com a IIV-HD.

Em uma avaliação semelhante, Hegde e colaboradores (2023) (117) avaliaram se a vacina contra influenza de alta dosagem, comparada à de dosagem padrão, poderia reduzir os eventos cardiopulmonares durante períodos de alta atividade local de influenza. Eles realizaram uma análise secundária do ECR INVESTED (35), em que 3.094 participantes dos EUA foram acompanhados semanalmente para doença semelhante à influenza (ILI) relatada pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças. Nesse período, a ILI foi associada a hospitalizações cardiopulmonares e cardiovasculares, no entanto, a vacina contra influenza de alta dosagem, comparada com a de dosagem padrão, não reduziu significativamente a ocorrência do resultado primário. Entre 3.094 participantes (idade média [DP], 65 [12] anos; 2.309 homens [75%]), foram analisados 129.285 pessoas-semana de registro, incluindo 1.396 eventos de desfecho primário composto (1.278 hospitalizações por eventos Cardiopulmonares (CP), 118 mortes). Um aumento de 1% de ILI na semana anterior foi associado a um risco maior no desfecho primário (odds ratio [OR], 1,14; IC 95%, 1,07-1,21;  $P < 0,001$ ), hospitalização por PC (OR, 1,13; IC 95%, 1,06-1,21;  $P < 0,001$ ) e hospitalização por CV (OR, 1,12; IC 95%, 1,04-1,19;  $P = 0,001$ ), após o ajuste para estado, características demográficas, estratos de inclusão no estudo e fatores de risco CV. O aumento da atividade de ILI não foi associado à morte por todas as causas (OR, 1,00; IC de 95%, 0,88-1,13;  $P > 0,99$ ). A vacina de dosagem alta comparada com a de dosagem padrão não reduziu significativamente o resultado primário, mesmo quando a análise foi restrita a semanas de alta atividade de ILI (OR, 0,88; 95% CI, 0,65-1,20;  $P = 0,43$ ). Os meses tradicionalmente mais quentes nos EUA foram associados a um risco CV menor, independentemente da atividade local de ILI.

## Resultados de custo-utilidade por cenário

### Cenário 1: Definição ampla de influenza

**Tabela 49.** Desfechos clínicos estimados no modelo para definição ampla de influenza.

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
<b>Desfechos gerais</b>			
Casos de influenza	181.643	145.678	-35.965
Consultas médicas por influenza	29.844	23.935	-5.909
Consultas de emergência por influenza	38.563	30.927	-7.635
<b>Hospitalização</b>			
Definição ampla de influenza	113.567	100.384	-13.184
Ocupação de leitos (dias)	772.259	682.611	-89.648
<b>Óbitos</b>			
Óbitos por todas as causas	384.703	381.899	-2.804
Óbitos relacionados com influenza	26.211	23.168	-3.043
Óbitos por outras causas	358.492	358.731	239
AVAQ toda população	20.595.076	20.608.634	13.558
AVG toda população	25.059.239	25.075.065	15.826

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. Valores em azul favorecem a estratégia de vacinação com HD-TIV.  
Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 50.** Custos resultantes do modelo de custo-efetividade para definição ampla de influenza.

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Vacinação	R\$ 70.056.548	R\$ 553.310.500	R\$ 483.253.952
Prescrição de medicamentos	R\$ 5.354.015	R\$ 4.293.920	-R\$ 1.060.095
Consultas ambulatoriais	R\$ 835.632	R\$ 670.177	-R\$ 165.455
Consultas de emergência	R\$ 3.362.298	R\$ 2.696.563	-R\$ 665.735
Hospitalizações	R\$ 116.701.903	R\$ 103.154.497	-R\$ 13.547.406
Total – toda população	R\$ 196.310.397	R\$ 664.125.658	R\$ 467.815.261

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. Valores em azul favorecem a estratégia de vacinação com HD-TIV.  
Fonte: Elaboração própria.

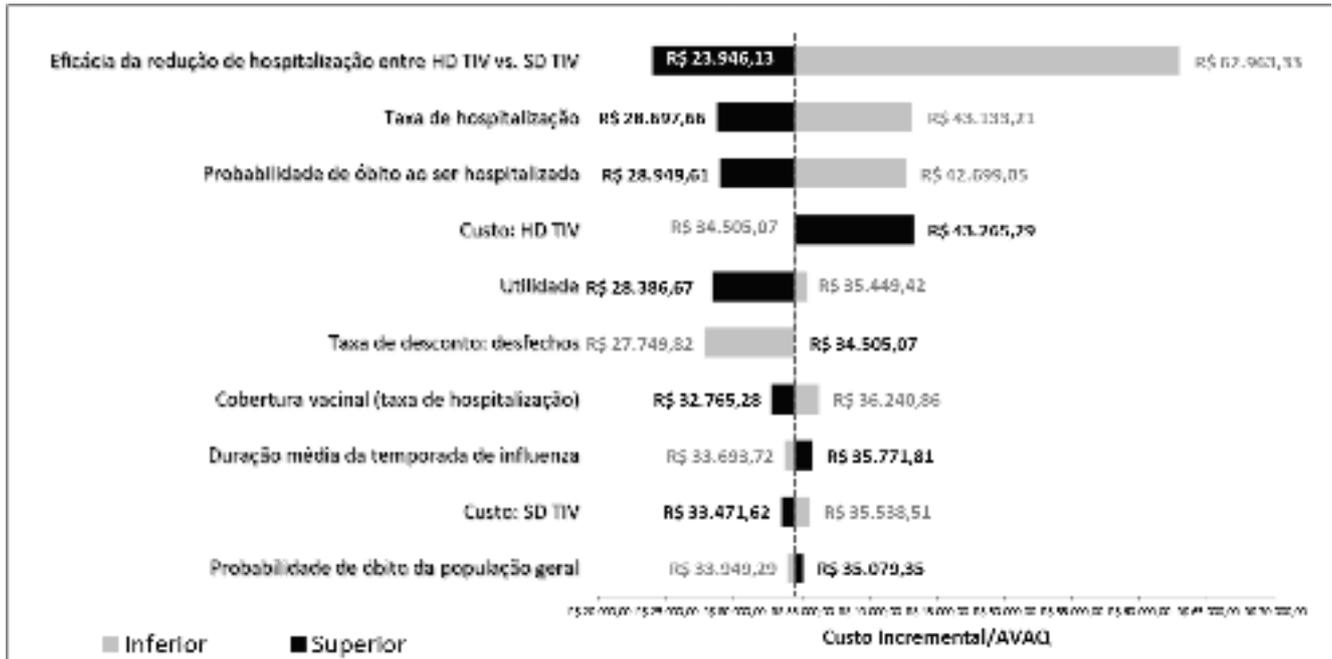
**Tabela 51.** Resultado da avaliação econômica de acordo com a RCUI para definição ampla de influenza.

Desfechos	HD-TIV	SD-TIV	Diferença	RCUI	Abaixo do limiar? *
<b>AVAQ</b>					
Custos	144,79	42,80	101,99	<b>R\$ 34.505/AVAQ</b>	<b>Sim</b>
AVAQ	4,4929	4,4899	0,002956		
<b>AVG</b>					
Custos	144,79	42,80	101,99	<b>R\$ 29.560/AVG</b>	<b>Sim</b>
AVG	5,4666	5,4632	0,00345		

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. \* Limiar de custo-efetividade considerando 1 PIB per capita de acordo com o IBGE (R\$ 50.194).

Fonte: Elaboração própria.

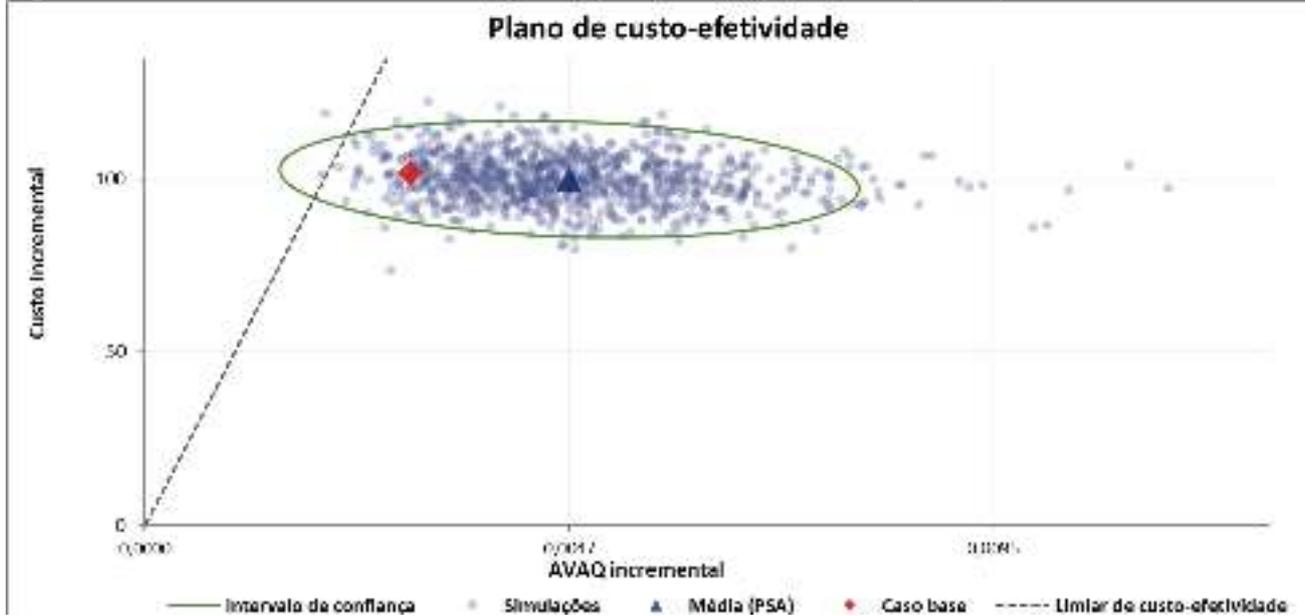
**Figura 19.** Resultado da análise de sensibilidade univariada para a definição ampla de influenza.



Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos.

Fonte: Elaboração própria.

**Figura 20.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística para a definição ampla de influenza.



Legenda: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

Fonte: Elaboração própria.

## Cenário 2: Doenças respiratórias

**Tabela 52.** Desfechos clínicos estimados no modelo para hospitalizações por doenças respiratórias

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
<b>Desfechos gerais</b>			
Casos de influenza	181.643	145.678	-35.965
Consultas médicas por influenza	29.844	23.935	-5.909
Consultas de emergência por influenza	38.563	30.927	-7.635
<b>Hospitalização</b>			
Doenças respiratórias	144.418	110.262	-34.155
Ocupação de leitos (dias)	967.598	738.759	-228.840
<b>Óbitos</b>			
Óbitos por todas as causas	390.978	383.782	-7.196
Óbitos relacionados com influenza	33.022	25.212	-7.810
Óbitos por outras causas	357.956	358.570	614
AVAQ toda população	20.565.401	20.599.718	34.316
AVG toda população	25.023.814	25.064.434	40.620

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. Valores em azul favorecem a estratégia de vacinação com HD-TIV.

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 53.** Custos resultantes do modelo de custo-efetividade para hospitalizações por doenças respiratórias

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Vacinação	R\$ 70.056.548	R\$ 553.310.500	R\$ 483.253.952
Prescrição de medicamentos	R\$ 5.354.015	R\$ 4.293.920	-R\$ 1.060.095
Consultas ambulatoriais	R\$ 835.632	R\$ 670.177	-R\$ 165.455
Consultas de emergência	R\$ 3.362.298	R\$ 2.696.563	-R\$ 665.735
Hospitalizações	R\$ 152.510.792	R\$ 116.441.582	-R\$ 36.069.210
<b>Total – toda população</b>	<b>R\$ 232.119.285</b>	<b>R\$ 677.412.742</b>	<b>R\$ 445.293.457</b>

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. Valores em azul favorecem a estratégia de vacinação com HD-TIV.

Fonte: Elaboração própria.

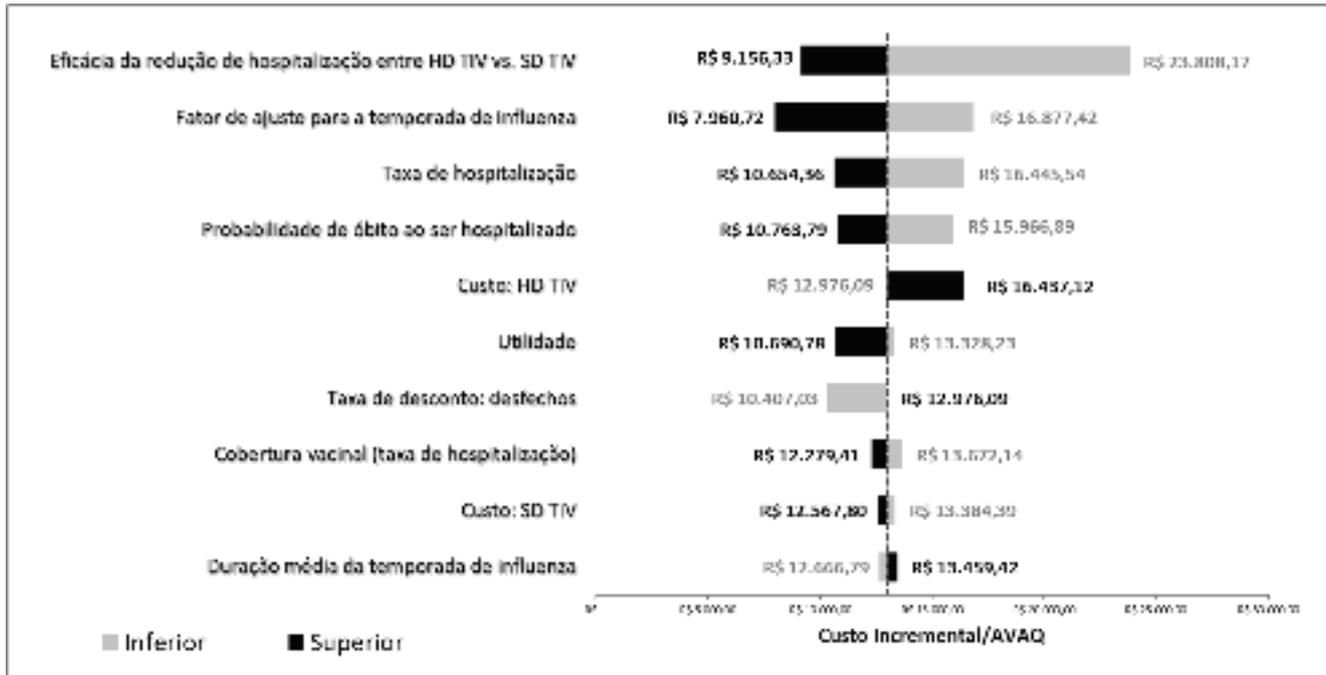
**Tabela 54.** Resultado da avaliação econômica de acordo com a RCUI para hospitalizações por doenças respiratórias

Desfechos	HD-TIV	SD-TIV	Diferença	RCUI	Abaixo do limiar? *
<b>AVAQ</b>					
Custos	147,68	50,60	97,08	<b>R\$ 12.976/AVAQ</b>	<b>Sim</b>
AVAQ	4,4909	4,4835	0,007481		
<b>AVG</b>					
Custos	147,68	50,60	97,08	<b>R\$ 10.962/AVG</b>	<b>Sim</b>
AVG	5,4643	5,4554	0,00886		

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. \* Limiar de custo-efetividade considerando 1 PIB per capita de acordo com o IBGE (R\$ 50.194).

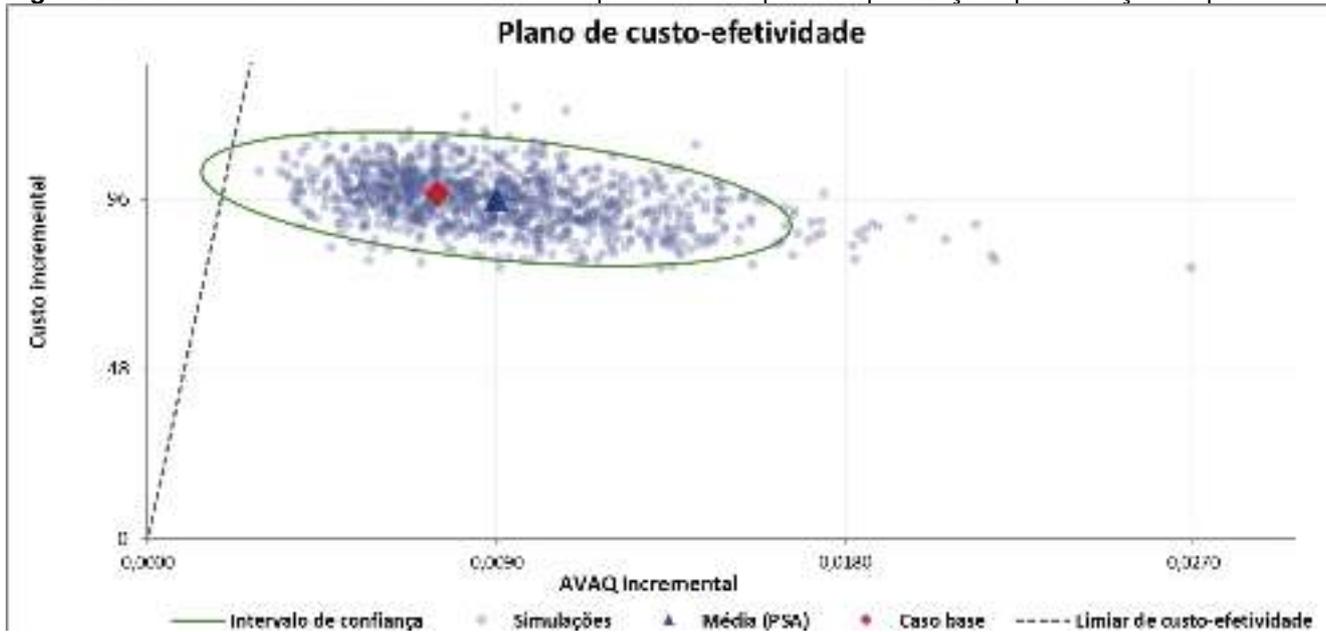
Fonte: Elaboração própria.

**Figura 21.** Resultado da análise de sensibilidade univariada para hospitalizações por doenças respiratórias



Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos.  
 Fonte: Elaboração própria.

**Figura 22.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística para hospitalizações por doenças respiratórias



Legenda: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.  
 Fonte: Elaboração própria.

### Cenário 3: Doenças cardiorrespiratórias

**Tabela 55.** Desfechos clínicos estimados no modelo para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
<b>Desfechos gerais</b>			
Casos de influenza	181.643	145.678	-35.965
Consultas médicas por influenza	29.844	23.935	-5.909
Consultas de emergência por influenza	38.563	30.927	-7.635
<b>Hospitalização</b>			
Doenças cardiorrespiratórias	207.845	175.614	-32.230
Ocupação de leitos (dias)	1.413.343	1.194.177	-219.166
<b>Óbitos</b>			
Óbitos por todas as causas	400.496	394.302	-6.194
Óbitos relacionados com influenza	43.352	36.629	-6.723
Óbitos por outras causas	357.144	357.673	528
AVAQ toda população	20.520.097	20.549.730	29.633
AVG toda população	24.970.088	25.005.053	34.965

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. Valores em azul favorecem a estratégia de vacinação com HD-TIV.  
Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 56.** Custos resultantes do modelo de custo-efetividade para hospitalizações por doenças respiratórias

Desfechos clínicos	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Vacinação	R\$ 70.056.548	R\$ 553.310.500	R\$ 483.253.952
Prescrição de medicamentos	R\$ 5.354.015	R\$ 4.293.920	-R\$ 1.060.095
Consultas ambulatoriais	R\$ 835.632	R\$ 670.177	-R\$ 165.455
Consultas de emergência	R\$ 3.362.298	R\$ 2.696.563	-R\$ 665.735
Hospitalizações	R\$ 287.235.041	R\$ 242.693.641	- R\$ 44.451.400
Total – toda população	R\$ 366.843.535	R\$ 803.664.802	R\$ 436.821.267

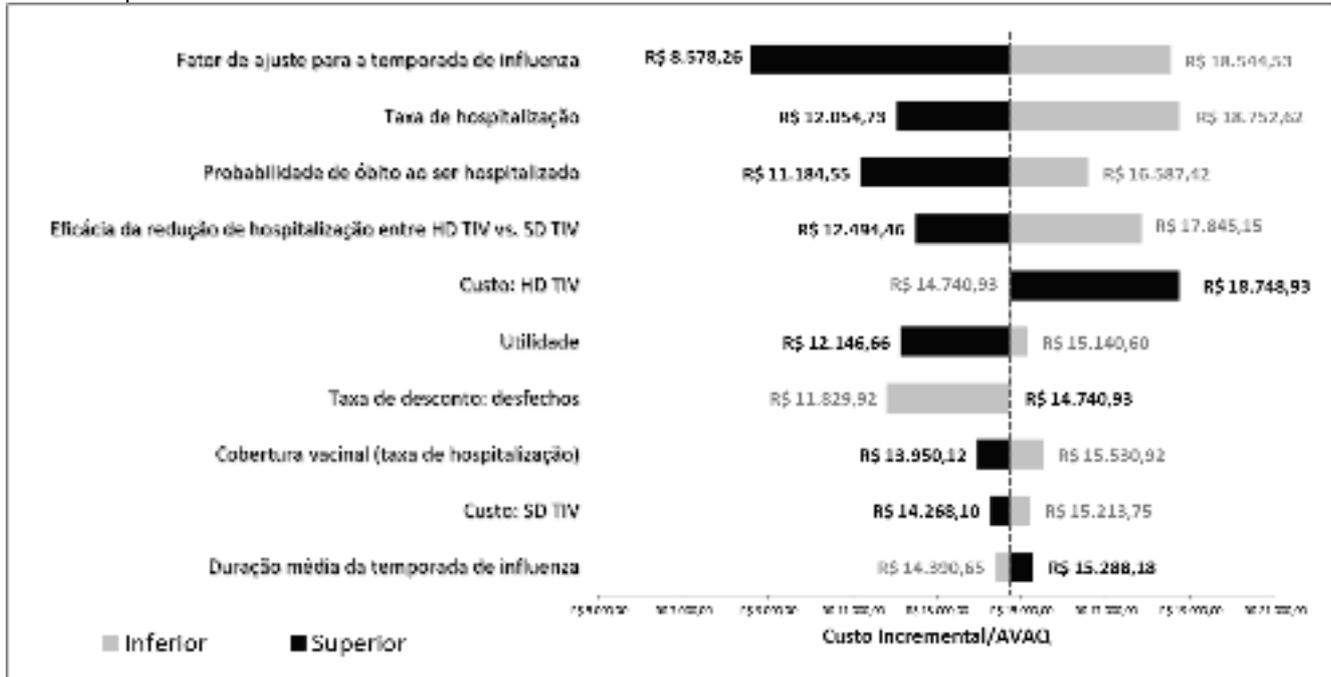
Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. Valores em azul favorecem a estratégia de vacinação com HD-TIV.  
Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 57.** Resultado da avaliação econômica de acordo com a RCUI para hospitalizações por por doenças cardiorrespiratórias

Desfechos	HD-TIV	SD-TIV	Diferença	RCUI	Abaixo do limiar? *
<b>AVAQ</b>					
Custos	175,21	79,98	95,23	<b>CCCC</b>	<b>Sim</b>
AVAQ	4,4800	4,4736	0,006460		
<b>AVG</b>					
Custos	175,21	79,98	95,23	<b>R\$ 12.493/AVG</b>	<b>Sim</b>
AVG	5,4513	5,4437	0,00762		

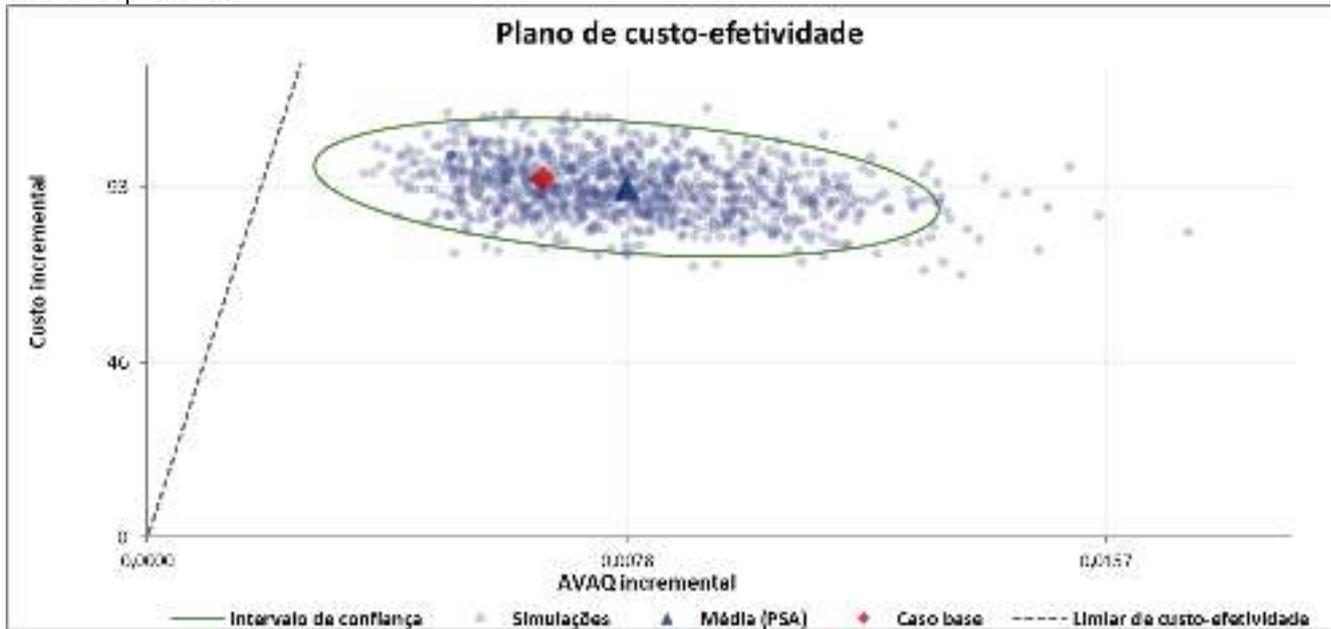
Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. \* Limiar de custo-efetividade considerando 1 PIB per capita de acordo com o IBGE (R\$ 50.194).  
Fonte: Elaboração própria.

**Figura 23.** Resultado da análise de sensibilidade univariada para hospitalizações por doenças cardiopulmonares



Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos.  
 Fonte: Elaboração própria.

**Figura 24.** Resultado da análise de sensibilidade probabilística para hospitalizações por doenças cardiopulmonares



Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. \* Limiar de custo-efetividade considerando 1 PIB per capita de acordo com o IBGE (R\$ 50.194).  
 Fonte: Elaboração própria.

## Resultados de impacto orçamentário por cenário

### Cenário 1: Definição ampla de influenza

**Tabela 58.** Desfechos clínicos populacionais estimados na análise de impacto orçamentário para hospitalizações por influenza de definição ampla

Variável	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Casos de influenza	825.652	625.844	-199.808
Consultas ambulatoriais	135.655	102.826	-32.828
Consultas de emergência	175.286	132.867	-42.419
Hospitalizações	546.581	473.339	-73.242
Todos os óbitos	1.918.993	1.903.418	-15.575
Óbitos por influenza	126.149	109.245	-16.904
Óbitos por outras causas	1.792.844	1.794.173	1.329
AVG	125.321.712	125.409.633	87.921
AVAQ	102.997.453	103.072.774	75.322

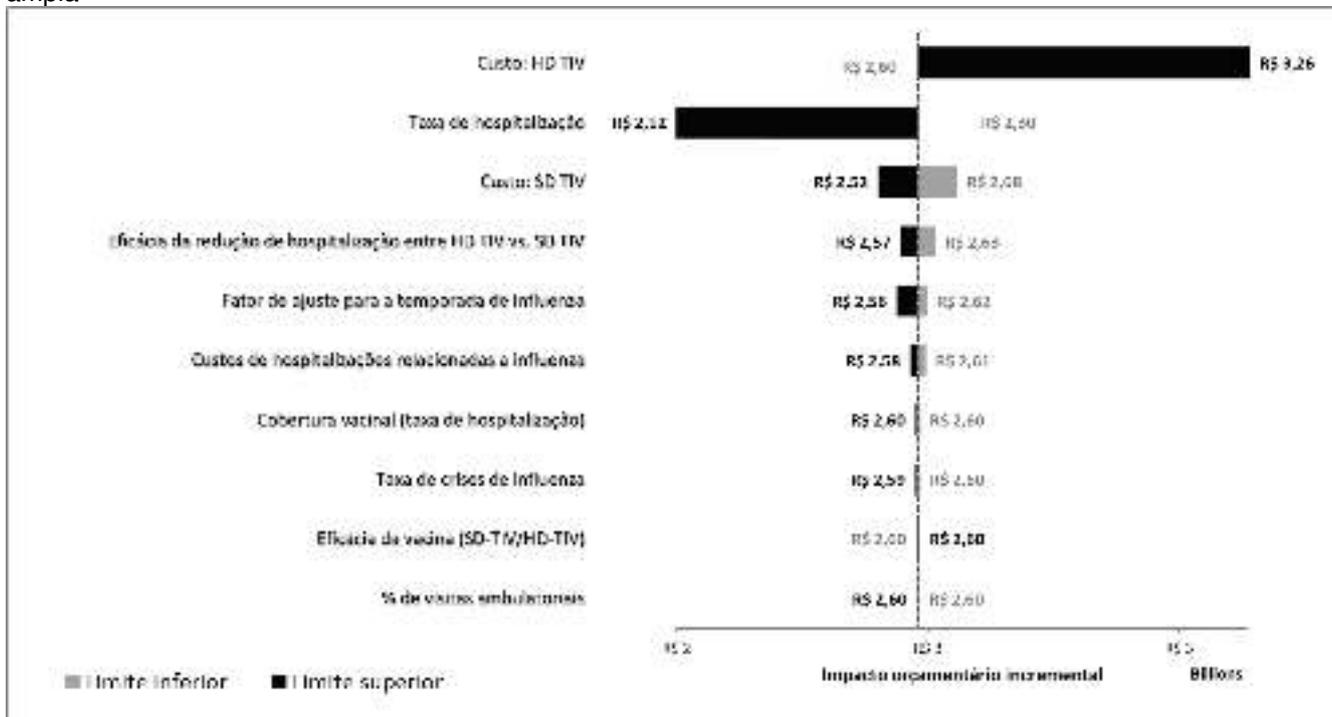
Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 59.** Impacto orçamentário anual e impacto orçamentário acumulado para hospitalizações por influenza de definição ampla

Variável	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	Impacto total (R\$)
SD-TIV	198.857.579	198.857.579	198.857.579	198.857.579	198.857.579	994.287.895
HD-TIV	718.652.313	718.652.313	718.652.313	718.652.313	718.652.313	3.593.261.565
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>519.794.734</b>	<b>519.794.734</b>	<b>519.794.734</b>	<b>519.794.734</b>	<b>519.794.734</b>	<b>2.598.973.670</b>

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

**Figura 25.** Resultado da análise de sensibilidade univariada para hospitalizações por influenza de definição ampla



Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

## Cenário 2: Doenças respiratórias

**Tabela 60.** Desfechos clínicos populacionais estimados na análise de impacto orçamentário para hospitalizações por doenças respiratórias

Variável	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Casos de influenza	825.652	625.844	-199.808
Consultas ambulatoriais	135.655	102.826	-32.828
Consultas de emergência	175.286	132.867	-42.419
Hospitalizações	695.058	505.307	-189.751
Todos os óbitos	1.949.197	1.909.219	-39.977
Óbitos por influenza	158.929	115.542	-43.388
Óbitos por outras causas	1.790.267	1.793.678	3.410
AVG	125.151.216	125.376.885	225.669
AVAQ	102.854.633	103.045.279	190.647

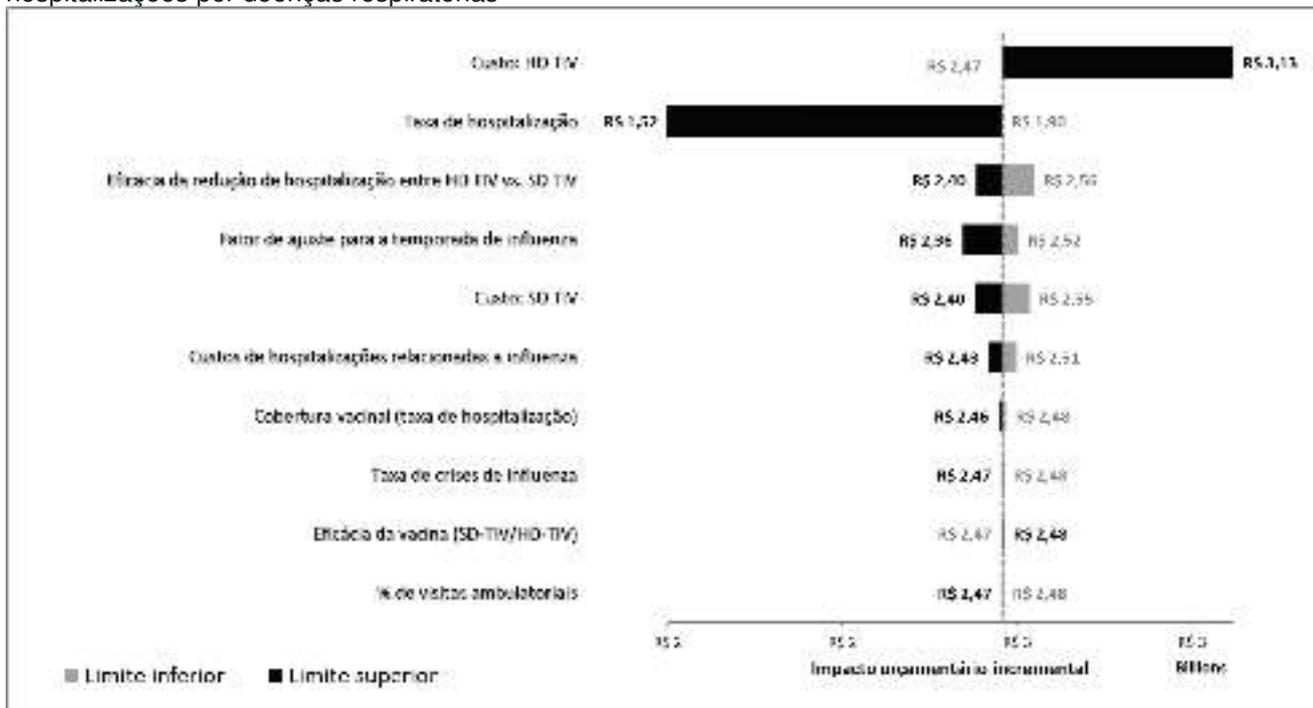
Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 61.** Impacto orçamentário anual e impacto orçamentário acumulado para hospitalizações por doenças respiratórias

Variável	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	Impacto total (R\$)
SD-TIV	233.326.028	233.326.028	233.326.028	233.326.028	233.326.028	1.166.630.138
HD-TIV	728.096.535	728.096.535	728.096.535	728.096.535	728.096.535	3.640.482.674
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>494.770.507</b>	<b>494.770.507</b>	<b>494.770.507</b>	<b>494.770.507</b>	<b>494.770.507</b>	<b>2.473.852.536</b>

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

**Figura 26.** Resultado da análise de sensibilidade univariada para o caso base do Impacto Orçamentário para hospitalizações por doenças respiratórias



Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

### Cenário 3: Doenças cardiorrespiratórias

**Tabela 62.** Desfechos clínicos populacionais estimados na análise de impacto orçamentário para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias

Variável	SD-TIV	HD-TIV	Diferença
Casos de influenza	825.652	625.844	-199.808
Consultas ambulatoriais	135.655	102.826	-32.828
Consultas de emergência	175.286	132.867	-42.419
Hospitalizações	1.000.322	821.264	-179.058
Todos os óbitos	1.995.003	1.960.592	-34.412
Óbitos por influenza	208.644	171.297	-37.347
Óbitos por outras causas	1.786.360	1.789.295	2.936
AVG	124.892.641	125.086.892	194.251
AVAQ	102.636.589	102.801.218	164.629

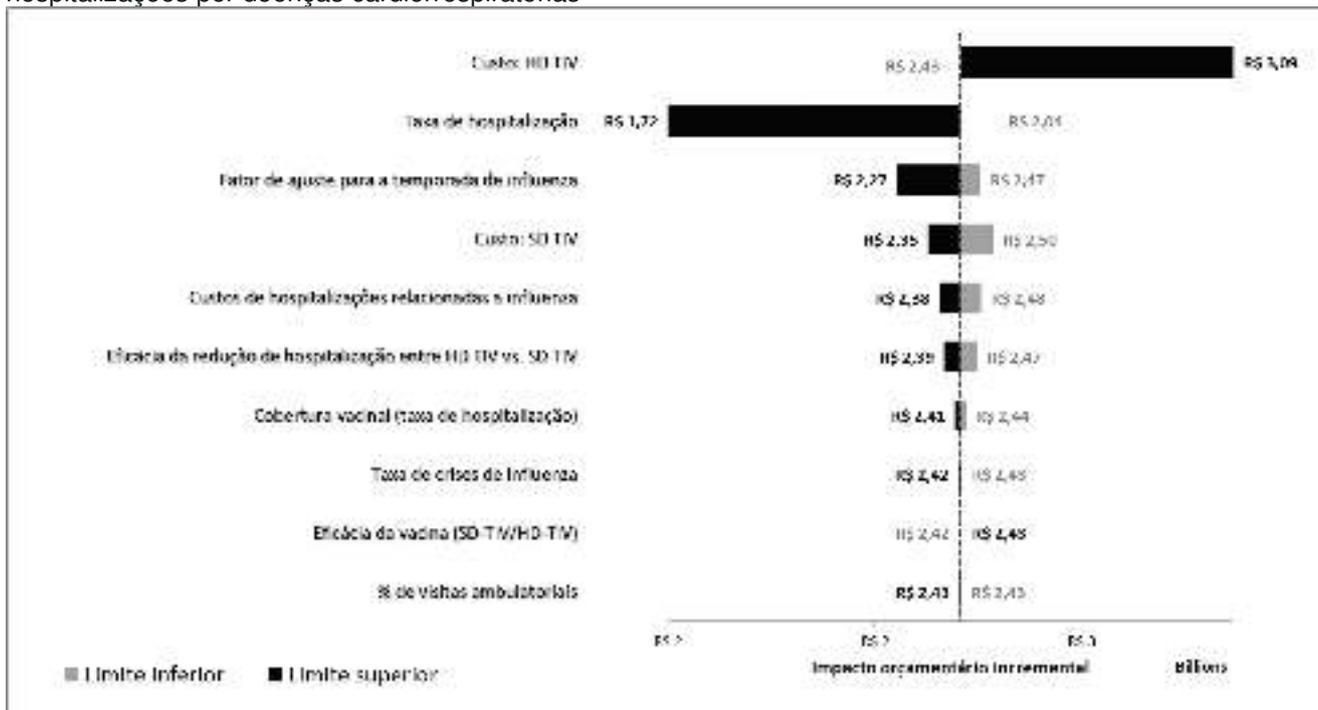
Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 63.** Impacto orçamentário anual e impacto orçamentário acumulado para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias

Variável	2025 (R\$)	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	Impacto total (R\$)
SD-TIV	363.007.123	363.007.123	363.007.123	363.007.123	363.007.123	1.815.035.615
HD-TIV	848.364.086	848.364.086	848.364.086	848.364.086	848.364.086	4.241.820.432
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>485.356.963</b>	<b>485.356.963</b>	<b>485.356.963</b>	<b>485.356.963</b>	<b>485.356.963</b>	<b>2.426.784.817</b>

Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.

**Figura 27.** Resultado da análise de sensibilidade univariada para o caso base do Impacto Orçamentário para hospitalizações por doenças cardiorrespiratórias



Legenda: SD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem padrão; HD-TIV: vacina trivalente de influenza de dosagem alta.  
Fonte: Elaboração própria.