



## **Nota Técnica SBIm 13/03/2023**

### **Vacinas influenza no Brasil em 2023**

*Autoras: Melissa Palmieri (CRM: 100979-SP) e Solange Dourado (CRM: 2230-AM)*

#### **Introdução**

A Influenza, conhecida como gripe, é causa de surtos e pandemias desde os primórdios da humanidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, todos os anos, de 5% a 10% da população mundial seja infectada pelo vírus. Também anualmente, de acordo com a entidade, são notificados cerca de 1 bilhão de casos da doença, dos quais 3 a 5 milhões são graves e entre 290.000 e 650.000 evoluem para o óbito.

A gripe é causada por diferentes tipos de vírus Influenza, sendo o A e o B os mais relevantes para humanos. A Influenza A é classificada em diversos subtipos, com ênfase para o A (H1N1) e A (H3N2), responsáveis pela maioria dos casos. Já o Influenza B possui duas linhagens: Victoria e Yamagata.

A transmissão ocorre a partir do contato com as secreções eliminadas pelas vias respiratórias de uma pessoa contaminada ao falar, espirrar ou tossir, mas também pode acontecer de forma indireta. Nessas situações, o indivíduo contrai o vírus ao levar as mãos à boca, nariz ou olhos após encostá-las em superfícies contaminadas.

Pessoas de todas as idades são suscetíveis ao vírus Influenza, porém alguns grupos são mais propensos a desenvolver formas graves da enfermidade. Nesse sentido, destacam-se as gestantes, puérperas, adultos com mais de 60 anos, crianças com menos de cinco anos e indivíduos que apresentam



doenças crônicas, especialmente cardiorrespiratórias, obesidade (IMC  $\geq$  40), diabetes e imunossupressão.

Diferente dos resfriados, causados por outros vírus, a gripe caracteriza-se clinicamente, quase sempre, como uma doença de início súbito, com sintomas como febre, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, calafrios, tremores, cefaleia e anorexia. A infecção geralmente dura uma semana e os sintomas podem persistir por alguns dias.

Em algumas circunstâncias, principalmente nos grupos de maior risco, a doença pode evoluir para complicações respiratórias — a exemplo da pneumonia viral ou bacteriana — levar à descompensação da doença de base, no caso de pessoas com condições crônicas, e até mesmo ao óbito. Além da saúde individual e coletiva, estudos realizados nos Estados Unidos demonstram que a gripe causa prejuízos econômicos na casa dos bilhões de dólares anuais, não apenas pelos custos com hospitalização, mas pela perda de vidas e a queda de produtividade devido à falta ao trabalho.

Desde o início da pandemia da covid-19, em 2020, somou-se aos desafios de controle da Influenza o controle da circulação do SARS-CoV-2, que impôs risco à vida dos grupos mais vulneráveis e uma pressão importante a todos aos serviços de saúde global. Nesse contexto, devido à semelhança das manifestações clínicas, a vacinação contra Influenza, além dos benefícios inerentes à prevenção da própria doença, também deve ser considerada como ferramenta para a redução de falsas suspeitas de covid-19.

Durante a pandemia de covid-19, houve redução da circulação do vírus Influenza e a cobertura vacinal no público elegível não foi atingida como em



anos anteriores. Com a reabertura das fronteiras em nível global, espera-se um possível ressurgimento da gripe em seu padrão sazonal e/ou surtos em ambientes suscetíveis para sua circulação, a exemplo do ocorrido no país em novembro de 2021.

Por fim, uma ameaça global (pandemia) causada por um novo vírus Influenza não é descartada pela OMS. Os sistemas de vigilância precisam estar sensíveis à detecção precoce de qualquer risco e deflagrar medidas de controle rápidas e eficientes para que o impacto de um novo agente viral não seja tão devastador quanto o vivenciado em 2009 pelo influenza pandêmico H1N1 e nestes últimos anos com a covid-19.

### **Epidemiologia da Influenza no Brasil**

A vigilância da Síndrome Gripal (SG) no Brasil é responsabilidade das Unidades Sentinela, distribuídas em todas as regiões geográficas do país. Cada unidade coleta pelo menos cinco amostras semanais de quadros de SG e encaminha para os laboratórios de referência em pesquisa de vírus respiratórios. Já a vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é de base hospitalar.

### **Síndrome Gripal**

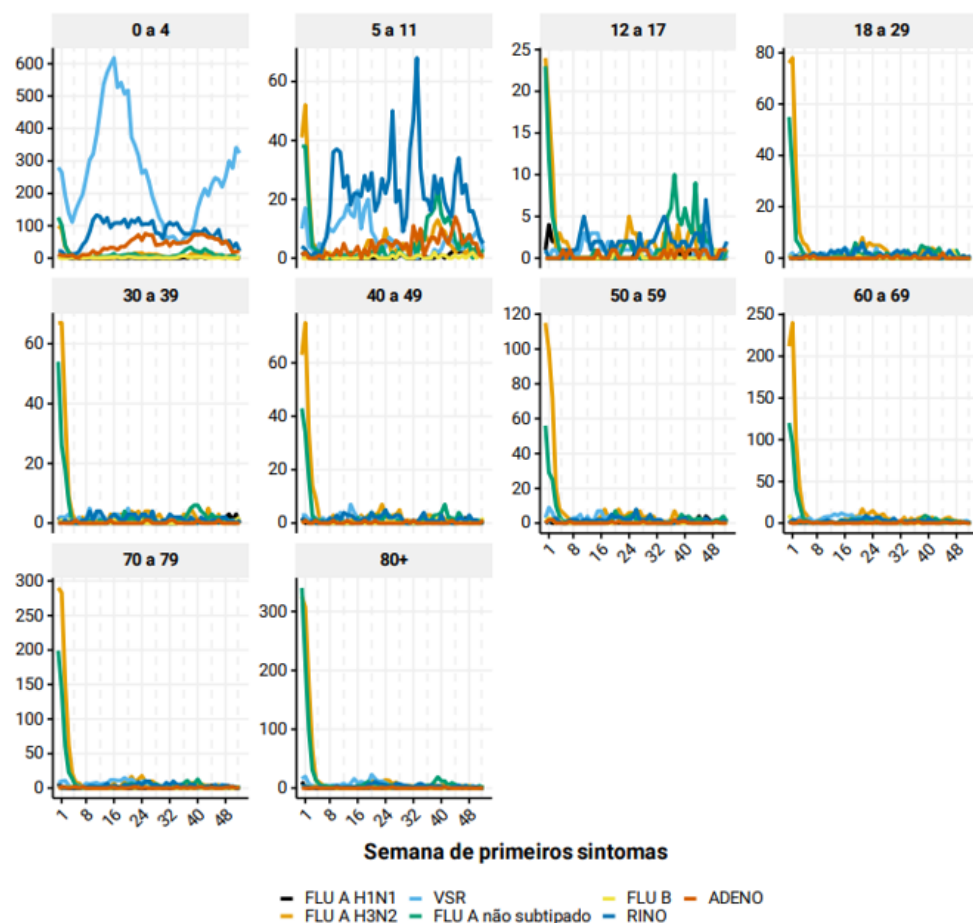
Desde 2021, ainda em plena pandemia de covid-19, houve uma redução na circulação dos vírus responsáveis pela gripe. Atipicamente, com uso das medidas protetivas individuais como máscaras e afastamento social, os casos de Influenza não ocorreram no período previsto de sazonalidade naquele ano. A partir da semana epidemiológica (SE) 46, entretanto, houve aumento nas notificações, principalmente por Influenza A (H3N2).

No ano de 2022, os casos de Influenza voltaram a ocorrer, em especial a partir da SE16, na faixa etária a partir de 5 anos. Dentre os tipos identificados, destaque para o Influenza A H3N2.

### Síndrome Respiratória Aguda Grave

Da mesma forma, houve diminuição dos casos notificados de SRAG pelo Influenza, evidenciando uma alteração na sazonalidade, diferente de anos anteriores, tanto em 2021 quanto em 2022.

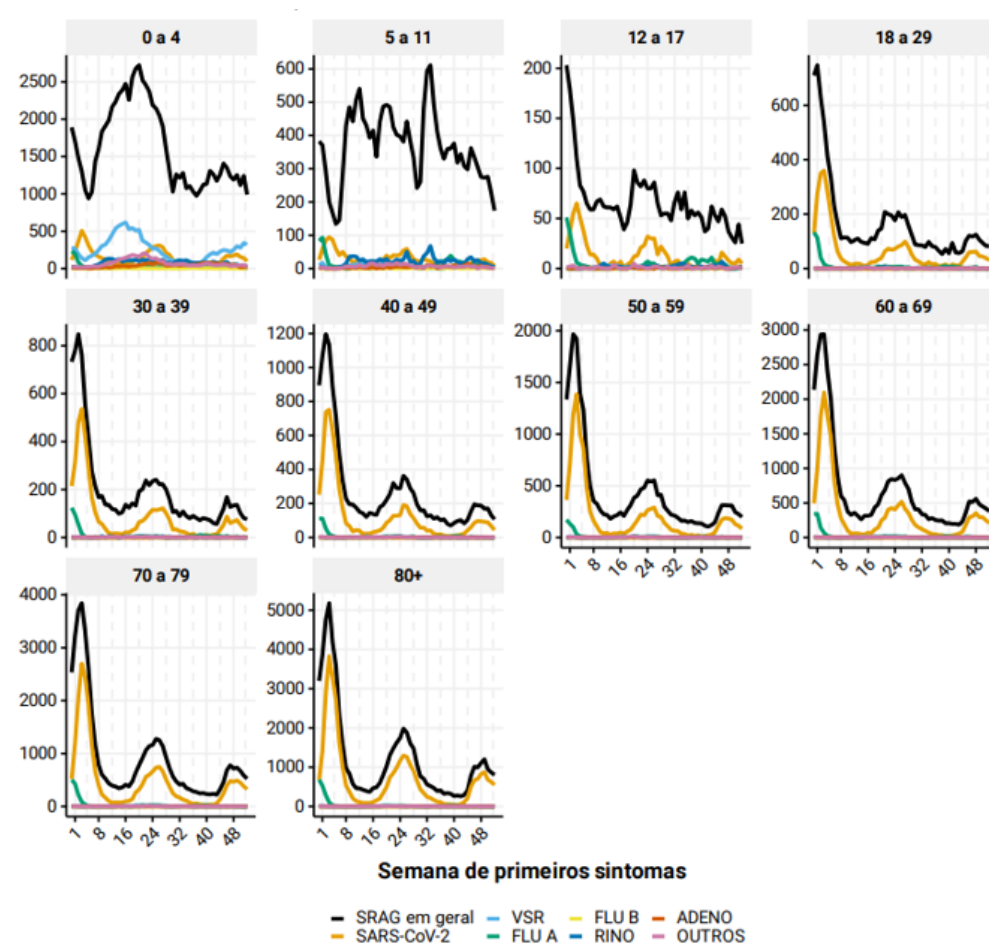
**Figura 1: Novos casos semanais de SRAG, por faixa etária e agente etiológico, exceto SARS-Cov-2, Brasil, 2022\***



Dados atualizados até a SE8 de 2023

Fonte: <http://info.gripe.fiocruz.br/>

**Figura 2: Novos casos semanais de SRAG, por faixa-etária e agente etiológico, incluindo SARS-CoV-2, Brasil, 2022\***



\*Dados atualizados até a SE8 de 2023

Fonte: <http://info.gripe.fiocruz.br/>

Entre os agentes especificados, a Influenza foi a segunda maior causa de mortes por SRAG no Brasil em 2022. Houve 1430 óbitos (1,6% do total), a maior parte em pessoas acima de 60 anos de idade.

**Tabela 1: Óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), segundo classificação final, faixa etária e sexo, Brasil, 2022, até a SE52**

Faixa etária (em anos)	Óbitos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)						Total
	Covid-19	Influenza	Outros Vírus Respiratórios	Outros Agentes Etiológicos	Não Especificada	Em Investigação	
<1	322	15	175	17	455	12	996
1 a 5	217	23	131	16	362	10	759
6 a 19	336	30	34	12	299	11	722
20 a 29	683	32	15	22	443	8	1.203
30 a 39	1.307	38	34	31	722	17	2.149
40 a 49	2.451	71	30	43	1.284	53	3.932
50 a 59	4.959	137	50	75	2.280	80	7.581
60 a 69	9.735	222	87	108	4.075	152	14.379
70 a 79	14.723	347	126	131	5.449	200	20.976
80 a 89	16.825	332	111	129	5.034	194	22.625
90 ou mais	8.731	183	42	37	2.319	100	11.412
<b>Sexo</b>							
Masculino	32.228	647	425	346	11.659	405	45.710
Feminino	28.057	783	410	274	11.058	432	41.014
Ignorado	4	0	0	1	5	0	10
<b>Total geral</b>	<b>60.289</b>	<b>1.430</b>	<b>835</b>	<b>621</b>	<b>22.722</b>	<b>837</b>	<b>86.734</b>

Fonte: SIVEP-Gripe. Dados atualizados em 2/1/2023, às 12h, sujeitos a revisões.

**Tabela 2: Óbitos por SRAG notificados, segundo classificação final, Brasil, 2022, até a SE52**

SRAG	Total (até a SE 52)	
	n.º	%
Covid-19	60.289	69,5%
Influenza	1.430	1,6%
Outros vírus respiratórios	835	1,0%
Outros agentes etiológicos	621	0,7%
Não especificada	22.722	26,2%
Em investigação	837	1,0%
<b>Total</b>	<b>86.734</b>	<b>100,0%</b>

Fonte: SIVEP-Gripe. Dados atualizados em 2/1/2023, às 12h, sujeitos a revisões.

## **Dúvidas sobre a vacinação contra o Influenza**

### **Como são as vacinas Influenza?**

As vacinas Influenza em uso no Brasil são todas inativadas (de vírus mortos), portanto sem capacidade de causar doença. Até 2014, estava disponível no país apenas a vacina trivalente, com uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B (linhagem Yamagata ou Victoria).

As vacinas quadrivalentes, licenciadas desde 2015, incluem uma segunda cepa B, contendo as duas linhagens: Victoria e Yamagata. Da mesma forma que a trivalente, são inativadas e não possuem adjuvantes.

Em 2023 uma nova vacina quadrivalente está disponível. As informações pertinentes a esta nova vacina estarão descritas adiante, no item vacina Influenza de alta concentração – HD4V.

### **Qual é a formulação das vacinas Influenza no Brasil em 2023?**

#### Trivalente

- Um vírus similar ao vírus Influenza A/Sydney/5/2021 (H1N1)pdm09;
- Um vírus similar ao vírus Influenza A/Darwin/9/2021 (H3N2);
- Um vírus similar ao vírus Influenza B/Áustria/1359417/2021 (linhagem B/Victoria).

#### Quadrivalente

- Todos os vírus presentes na trivalente;
- Um vírus similar ao Influenza B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata).

## Qual é a diferença em relação às vacinas de 2022?

Foi alterada uma cepa de Influenza A, destacada em vermelho na tabela abaixo.

<b>Hemisfério Sul: cepas recomendadas para a vacina <u>trivalente</u></b>	
<b>2022</b>	<b>2023</b>
A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09  A/ Darwin/9/2021 (H3N2)  B/Áustria/02/1359417/2021 (linhagem B/Victoria)	<b>A/Sydney/5/2021 (H1N1)pdm09</b>  A/Darwin/9/2021 (H3N2)  B/Austria/1359417/2021 (linhagem B/Victoria)
<b>Hemisfério Sul: cepa <u>adicional</u> para a vacina <u>quadrivalente</u></b>	
<b>2022</b>	<b>2023</b>
B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata)	B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata)

## Qual a importância de a vacina quadrivalente conter as duas linhagens do vírus B?

Dois aspectos tornam essa proteção adicional especialmente importante:

- A cocirculação das duas linhagens de Influenza B em uma mesma estação, observada em todo o mundo, inclusive no Brasil, desde 2000.
- O histórico de a linhagem de Influenza B contida na vacina trivalente não ter sido a predominante em 50% das temporadas de gripe.





## **Quais as diferenças entre as vacinas quadrivalentes de dose padrão licenciadas no Brasil?**

Desde 2021, os laboratórios que trazem as vacinas quadrivalentes para o Brasil registram suas vacinas para todas as pessoas acima de 6 meses de idade no volume de aplicação unitário de 0,5mL por dose. Não há diferenças significativas entre as vacinas quanto à resposta imune, eficácia ou reatogenicidade.

## **Este ano teremos vacinas trivalente e quadrivalente disponíveis?**

Sim, devemos conviver com ambas por algum tempo. Contudo, a tendência é a de que nos próximos anos apenas vacinas quadrivalentes sejam produzidas. Como ocorreu no passado, de acordo com a epidemiologia, as vacinas monovalentes foram substituídas por bivalentes, e as bivalentes foram substituídas pelas trivalentes.

## **Qual vacina será utilizada na campanha do Ministério da Saúde?**

Em 2023, a vacina que será utilizada na campanha de vacinação contra a gripe do Ministério da Saúde será a trivalente, produzida pelo Instituto Butantan. A vacina contém uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B linhagem Victoria. As vacinas quadrivalentes estarão disponíveis apenas nos serviços privados de vacinação.

## **Há algum grupo prioritário para receber a vacina quadrivalente?**

Os grupos prioritários são os mesmos da vacina trivalente, que será oferecida na rede pública para aqueles com maior risco de complicação e óbito por Influenza. Caso tenham condição de recorrer aos serviços privados



de vacinação, as pessoas contempladas pela campanha podem obter proteção adicional ao optar por alguma vacina quadrivalente. No entanto, se não for possível, a vacinação deve ser feita com a trivalente.

### **A vacina quadrivalente é mais reatogênica que a trivalente?**

Os estudos de licenciamento das vacinas quadrivalentes no Brasil não demonstraram maior incidência de eventos adversos, tanto locais quanto sistêmicos, quando comparados com a vacina trivalente. O perfil de segurança é o mesmo.

### **As vacinas Influenza podem ser utilizadas na gestação?**

Sim, gestantes constituem grupo prioritário para a vacinação pelo maior risco de desenvolverem complicações, pela transferência de anticorpos ao bebê e devido à importância de prevenir a transmissão da gripe da mãe para o bebê nos primeiros meses de vida.

A vacina quadrivalente tem a mesma formulação da trivalente, com exceto pelo acréscimo de uma segunda linhagem da cepa B, e perfil de segurança semelhante. Portanto, considera-se que os dados de segurança com a vacina trivalente são suficientes para a indicação das duas vacinas (tri e quadrivalente) para gestantes.

### **Indivíduos alérgicos ao ovo de galinha podem receber a vacina?**

Sim. Reações alérgicas a ovo, mesmo quando graves, como a anafilaxia, não são mais consideradas contraindicação nem precaução para o uso da vacina Influenza. Em geral, essas pessoas não apresentaram eventos alérgicos ao



serem vacinadas. Não é indicado realizar teste alimentar prévio com ovo no lactente ou em qualquer outra idade para decidir sobre uso da vacina.

*Observação: diferente da SBIm, o PNI, no seu Informe Técnico da 24ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza, de 2022, manteve a precaução em casos de anafilaxia após ingestão de ovo. O documento recomenda que a vacina seja administrada em ambiente adequado para tratamento de reação alérgica grave e, preferencialmente, sob supervisão médica. O Informe Técnico da 25ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza de 2023, até o momento dessa NT, não havia sido publicado pelo PNI.*

### **Quais os eventos adversos esperados?**

Os mais frequentes ocorrem no local da aplicação: dor, vermelhidão e endurecimento em 15% a 20% dos vacinados. Essas reações costumam ser leves e desaparecem em até 48 horas.

Manifestações sistêmicas são mais raras, benignas e autolimitadas. Febre, mal-estar e dor muscular acometem menos de 10% dos vacinados, de 6 a 12 horas após a vacinação, e persistem por um a dois dias, geralmente na primeira vez em que a vacina é administrada. Reações anafiláticas são extremamente raras.

Em caso de sintomas não esperados (febre muito alta, reação exagerada, irritabilidade extrema, sinais de dor abdominal, recusa alimentar, sangue nas fezes, entre outros), é recomendado procurar imediatamente atendimento médico ou serviço de emergência para que sejam descartadas outras causas, pois, em princípio, não são relacionados à vacina Influenza.



**Crianças que receberam duas doses da vacina trivalente em anos anteriores deverão receber duas doses da quadrivalente este ano?**

A recomendação de duas doses é somente para a primeira vez que a criança entre 6 meses de vida e menos de 9 anos de idade (isto é: 8 anos, 11 meses e 29 dias) for imunizada contra Influenza. A partir do ano seguinte, passa a receber dose única anual. A regra vale tanto para a vacina trivalente quanto para a quadrivalente.

**Para crianças que receberam somente uma dose na primovacinação, quantas doses devem ser aplicadas este ano?**

No caso de crianças que receberam somente uma dose na primovacinação, a SBIm recomenda administrar duas doses, com intervalo de 30 dias, na temporada seguinte. O PNI, por outro lado, indica apenas uma dose.

**Crianças que vão receber pela primeira vez a vacina Influenza podem fazer a primeira dose com a trivalente e a segunda com a quadrivalente?**

Não há estudos de intercambialidade com as diferentes vacinas Influenza trivalente e quadrivalente, mas não há plausibilidade biológica para supor que este esquema possa causar alguma intercorrência.

**Indivíduos que receberam a trivalente podem receber, numa mesma temporada, uma dose da quadrivalente para ampliar a proteção?**

Essa não é uma recomendação, mas não há problemas em receber uma dose extra de quadrivalente na mesma temporada.

**Crianças menores de 9 anos podem receber na primovacinação vacinas quadrivalentes de produtores distintos?**



O ideal, sempre que possível, é fazer todo o esquema com a vacina de um mesmo fabricante. No entanto, em caso de falta ou ausência de informações sobre a vacina aplicada na primeira dose, qualquer vacina Influenza (tri ou quadrivalente) pode ser utilizada.

**Qual o intervalo mínimo entre as duas doses do esquema de primovacinação?**

O intervalo recomendado é de quatro semanas entre as doses, mas um intervalo mínimo de três semanas é aceito.

**As vacinas Influenza podem ser aplicadas simultaneamente ou em qualquer intervalo com outras vacinas?**

Podem. Atualmente, não há indicação de intervalo.

**As vacinas Influenza quadrivalente e trivalente podem ser utilizadas em imunodeprimidos?**

Não há restrições para uso de vacinas Influenza em indivíduos imunodeprimidos, uma vez que tanto a vacina trivalente quanto a quadrivalente em uso no Brasil são inativadas.

**As vacinas Influenza devem ser aplicadas por via intramuscular?**

Sim. Em casos excepcionais, como pacientes com discrasias sanguíneas, também podem ser administradas pela via subcutânea.



### **A SBIm recomenda qual das duas vacinas?**

A SBIm recomenda o uso preferencial, sempre que possível, da vacina quadrivalente, pelo maior espectro de proteção. Na indisponibilidade do produto, a trivalente deve ser utilizada de maneira rotineira, especialmente nos grupos de maior risco para o desenvolvimento de formas graves.

### **Tomei a vacina da gripe: posso doar sangue?**

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os candidatos elegíveis à doação que tiverem sido vacinados contra Influenza devem ser considerados como inaptos temporariamente pelo período de 48 horas após a vacinação.

### **Além da primovacinação de crianças menores de 9 anos, há alguma situação que justifique considerar uma segunda dose da vacina gripe no mesmo ano?**

Sabe-se que, com o passar dos meses, há um decréscimo da efetividade vacinal, especialmente entre idosos e indivíduos imunodeprimidos. Uma meta-análise de 2018 estimou que a efetividade diminuiria em até 33% (para cepas de H3N2) na janela de três a seis meses após a vacinação.

Desta forma, em situações epidemiológicas de risco, uma segunda dose da vacina Influenza pode ser considerada no mesmo ano, a partir de 3 meses da primeira dose, principalmente para idosos, pessoas com comorbidades (principalmente imunodeprimidos) e viajantes. O impacto clínico de duas doses anuais ainda não foi estabelecido, mas já existem estudos que



evidenciam melhor imunogenicidade quando comparada a uma dose na temporada.

Essa recomendação não se aplica para a vacina influenza quadrivalente de alta concentração - HD4V.

### **Dúvidas sobre a vacinação contra o Influenza e a covid-19**

#### **A realidade da pandemia covid-19 impacta na recomendação da vacina Influenza para o hemisfério sul em 2023?**

Com o aumento da cobertura vacinal com a vacina covid-19, houve uma redução importante das medidas de restrição não farmacológicas em todo o país. A circulação de vírus respiratórios a partir do retorno das interações sociais, reforça ainda mais a necessidade de obtermos uma ótima adesão à campanha de vacinação contra a gripe.

#### **A vacina Influenza previne a covid-19?**

As duas vacinas citadas previnem as doenças ocasionadas pelos vírus contra o qual foram desenvolvidas. Até o momento, não existe qualquer evidência científica que possa inferir que alguma vacina para outras doenças seja capaz de prevenir a covid-19.

Apesar de um estudo de coorte retrospectivo baseado em prontuários eletrônicos ter encontrado uma redução significativa de pacientes com teste positivo para covid-19 entre os vacinados contra Influenza, quando comparados aos não vacinados, ainda há muitos fatores envolvidos no achado que deverão ser melhor investigados em outras análises.

#### **As vacinas Influenza e covid-19 podem ser realizadas no mesmo dia?**



As vacinas covid-19 podem ser administradas de maneira simultânea ou com qualquer intervalo com as vacinas influenza, assim como em relação às demais vacinas do Calendário Nacional de Vacinação.

### **Quanto tempo após ter tido covid-19 poderá ser aplicada a vacina Influenza?**

Não há evidências, até o momento, de qualquer preocupação de segurança na vacinação de indivíduos com história anterior de infecção ou com anticorpo detectável pelo SARS-CoV-2. É improvável que a vacinação de indivíduos infectados (em período de incubação) ou assintomáticos tenha um efeito prejudicial sobre a doença. Entretanto, para evitar a confusão com outros diagnósticos diferenciais, recomenda-se adiar a vacinação contra a Influenza em pessoas com quadro sugestivo de infecção por covid-19 em atividade. A vacinação deve ser postergada idealmente até a melhora clínica do quadro de covid-19.

### **Dúvidas sobre vacinação com a Vacina Influenza quadrivalente de alta concentração (influenza high dose, HD4V)**

#### **O que é a vacina HD4V?**

É uma vacina que contém quatro vezes o antígeno em comparação às vacinas influenza quadrivalente de dose padrão. É fabricada pela Sanofi Pasteur, com o nome comercial Efluelda®.





### **Qual o público elegível para a vacina HD4V? Por quê?**

A vacina é licenciada para indivíduos com 60 anos ou mais. A recomendação da SBIm é a de que pessoas a partir desta idade — em especial imunodeprimidas — sejam vacinadas preferencialmente com a vacina HD4V, porque a proteção para influenza e suas complicações oferecida pelas vacinas de dose padrão para a faixa etária é inferior à verificada em jovens.

O desenvolvimento de formulações com maior quantidade de antígenos permitiu aumentar a resposta do sistema imunológico dos idosos à vacina, particularmente contra o Influenza A (H3N2), mais comum e grave nesta parcela da população.

### **A vacina HD4V é mais benéfica para maiores de 60 anos do que as de dose padrão?**

Estudos de imunogenicidade que compararam a resposta imune de pessoas com 65 anos ou mais a uma vacina trivalente de dose padrão e uma vacina trivalente de alta concentração anteriormente disponível apresentaram melhores resultados (ou seja, níveis mais altos de anticorpos) após a vacinação com a vacina de alta concentração. Um estudo de eficácia randomizado publicado no New England Journal of Medicine indicou que a vacina trivalente de alta concentração foi 24% mais eficaz na prevenção da gripe em adultos de 65 anos ou mais em relação a uma vacina de dose padrão.

### **E se a vacina HD4V não estiver disponível?**



Mesmo com a recomendação preferencial para o público elegível, é importante que as pessoas procurem a prevenção com qualquer outra vacina disponível e indicada para a idade e/ou condição clínica.

### **Posso fazer a vacina Influenza HD4V ("high dose") após aplicação da vacina 3V ou 4V no mesmo ano?**

Não há evidências que suportem a recomendação de uso da vacina Influenza HD4V para pessoas que receberam vacina 3V ou 4V na mesma temporada.

### **Quão segura é a vacina HD4V?**

Alguns efeitos colaterais foram relatados com mais frequência após a vacinação com a vacina trivalente de alta concentração anteriormente disponível do que a de dose padrão. Os efeitos colaterais mais comuns experimentados durante os estudos clínicos foram leves e transitórios e incluíram dor, vermelhidão no local da injeção, cefaleia, mialgia e mal-estar. Em um estudo que comparou a versão de alta concentração da quadrivalente com a de alta concentração da trivalente, alguns destes efeitos secundários foram ligeiramente mais comuns com quadrivalente, mas a maioria foi breve e resolveu-se em poucos dias.

### **Referências e sites úteis**

1) Família SBIm: <http://familia.sbim.org.br>

2) WHO - Recomendação da Composição da vacina Influenza no Hemisfério Sul: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition->



of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-southern-hemisphere-influenza-season

3) WHO Influenza: <http://www.who.int/Influenza/en/>

4) WHO - vigilância e monitoramento:

[http://www.who.int/Influenza/surveillance\\_monitoring/en/](http://www.who.int/Influenza/surveillance_monitoring/en/)

5) CDC: <http://www.cdc.gov/flu/index.htm>

6) MS/SVS. Informe Técnico 24ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza. Março 2022.

7) A. Conlon et al. Impact of the Influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. American Journal of Infection Control 00 (2021) 1–7

8) Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Boletim do InfoGripe. Disponível em [https://gitlab.fiocruz.br/marcelo.gomes/infogripe/-/blob/master/Boletins%20do%20InfoGripe/Boletim\\_InfoGripe\\_atual.pdf](https://gitlab.fiocruz.br/marcelo.gomes/infogripe/-/blob/master/Boletins%20do%20InfoGripe/Boletim_InfoGripe_atual.pdf)

9) Resumo do Boletim InfoGripe -- Semana Epidemiológica (SE) 52 2022

10) BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL: COVID-19 | Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | Ministério da Saúde Semana Epidemiológica 52 • 25/12 a 31/12/2022

11) Young B, Sadarangani S, Jiang L, et al. Duration of Influenza vaccine effectiveness: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of test-negative design case-control studies. J Infect Dis. 2018;217(5):731-741. doi:10.1093/infdis/jix6323.

12) Ferdinands JM et al. Waning Vaccine Effectiveness Against Influenza-Associated Hospitalizations Among Adults, 2015-2016 to 2018-2019, United



States Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network. Clin Infect Dis. 2021 Aug 16;73(4):726-729. doi: 10.1093/cid/ciab045. PMID: 33462610; PMCID: PMC8499703.

13) DiazGranados CA et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2014;371(7):635-645