



ASPECTOS CLÍNICOS DOS CASOS CONFIRMADOS DE INFLUENZA A (H1N1) PDM09 POR REGIÃO DURANTE A PANDEMIA NO BRASIL

CLINICAL ASPECTS OF CONFIRMED CASES OF INFLUENZA A (H1N1) PDM09 DURING THE PANDEMIC IN BRAZIL

Fernanda Silva Carvalho ¹
Bruna Mendes ²
Luana Kelly Marques Villafuerte ³
João Rodrigo Araújo Silva ⁴
Andreza Caroline Oliveira Cunha ⁵

Manuscrito recebido em: 19 de junho de 2021.

Aprovado em: 25 de outubro de 2021

Publicado em: 15 de novembro de 2021

Resumo

Objetivo: Descrever os aspectos clínicos da Influenza A (H1N1) pdm09 no Brasil por região geográfica, durante a pandemia que ocorreu entre os anos de 2009 e 2010. **Método:** Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, analítico de delineamento ecológico. Os dados foram coletados a partir de informações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), utilizando o tabulador web Tabnet no site do DATASUS. Como critérios de inclusão, foram considerados dados registrados durante o período de 2009 e 2010; apenas casos confirmados; e dados disponíveis para as cinco regiões brasileiras. **Resultados:** A região do Brasil com o maior número de casos confirmados de influenza A (H1N1) pdm09 durante o período pandêmico foi o Sul. A faixa etária mais acometida variou entre as regiões, mas em geral, predominou-se em jovens e adultos. Em todas as localidades o sexo que mais apresentou casos confirmados foi o sexo feminino. O Sul também foi o que apresentou maior percentual de evolução para SRAG, entretanto, foi o Sudeste que teve o maior número de SRAG que demandaram internações hospitalares. Apesar de apresentar o maior número de casos, a região Sul também apresentou o maior percentual de cura. **Conclusão:** O Brasil sofreu grandes impactos com a pandemia de influenza A (H1N1). Milhares de pessoas foram afetadas. Em geral, ao contrário de outros vírus da gripe comum, o vírus da influenza A acomete pessoas mais jovens e indivíduos do sexo feminino em todas as regiões brasileiras.

¹ Graduanda em Medicina pela Universidade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0793-6632>

E-mail: fgananda@hotmail.com

² Graduanda em Medicina pela Universidade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5705-1701>

E-mail: bruna-mendes@hotmail.com

³ Graduanda em Medicina pela Universidade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5704-0853>

E-mail: luavillafuerte@gmail.com

⁴ Graduando em Medicina pela Universidade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1833-8766>

E-mail: jrasilva99@gmail.com

⁵ Graduanda em Medicina pela Universidade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9503-5385>

E-mail: andrezacarolinecunha@gmail.com



Palavras-chave: Vírus H1N1; Síndrome Respiratória Aguda Grave; Epidemiologia.

Abstract

Objective: To describe the clinical aspects of Influenza A (H1N1) pdm09 in Brazil by geographic region, during the pandemic that occurred between 2009 and 2010. **Method:** This is an observational epidemiological study, with an analytical ecological design. Data were collected from information from the Notifiable Diseases Information System (SINAN), using the Tabnet web tab on the DATASUS website. As inclusion criteria, data recorded during the period 2009 and 2010 were considered; only confirmed cases; and data available for the five Brazilian regions. **Results:** The region of Brazil with the highest number of confirmed cases of influenza A (H1N1) pdm09 during the pandemic period was the South. The most affected age group varied between regions, but in general, it was predominant in young people and adults. In all locations, the sex with the most confirmed cases was female. The South was also the one with the highest percentage of evolution to SRAG, however, it was the Southeast that had the highest number of SRAG requiring hospital admissions. Despite having the highest number of cases, the South region also had the highest percentage of cure. **Conclusion:** Brazil suffered great impacts from the influenza A (H1N1) pandemic. Thousands of people were affected. In general, unlike other common flu viruses, the influenza A virus affects younger people and female individuals in all Brazilian regions.

Keywords: Virus H1N1; Severe Acute Respiratory Syndrome; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

Em meados de março de 2009, iniciaram-se nas Américas os primeiros registros de casos de gripe ocasionados por uma nova variante do vírus influenza A (H1N1)¹. Rapidamente, a doença se espalhou para os demais continentes e, em junho do mesmo ano, a Organização Mundial da Saúde declarava estado de pandemia¹. Na época, os cientistas verificaram que o vírus apresentava propriedades moleculares distintas da influenza humana, aviária e suína até então conhecidas, identificando, posteriormente, que se tratava de um novo vírus influenza A (H1N1) de origem suína (S-OIV)².

A gripe causada pelo vírus Influenza A (H1N1) pdm09, é caracterizada por sintomas semelhantes ao de uma gripe sazonal, como febre súbita, cefaleia, tosse, dispneia, coriza e dores musculares e nas articulações³. Essa doença é altamente contagiosa e mutável, transmitida pelas vias respiratórias e pelo contato com secreções³. Pode, ainda, afetar o sistema respiratório de forma aguda, com possibilidade de acometimento pulmonar grave³, levando à um estado denominado síndrome respiratória aguda grave (SRAG, *severe acute respiratory infection* – SARI)⁴. A proporção de casos fatais variou significativamente entre os países.



Contudo, em geral, as mortes ocorreram em pessoas muito mais jovens quando comparadas aos casos de gripe sazonais⁵.

No Brasil, o primeiro caso foi confirmado no dia 7 de maio de 2009⁶. Em julho do mesmo ano, a nova infecção pandêmica de influenza A (H1N1) foi considerada generalizada no país⁷, atingindo seu pico na primeira semana de agosto do ano em questão, com posterior diminuição contínua⁴. Após a confirmação da propagação por todo o território nacional, a notificação e investigação de casos de SRAG passaram a ser priorizados pelas diretrizes para a vigilância da influenza⁸. Assim, mesmo sendo um país predominantemente tropical, o Brasil foi considerado um dos mais afetados pela gripe H1N1⁹.

Até a pandemia de influenza A em 2009, o conhecimento da dinâmica da doença no Brasil era proveniente principalmente de estudos em regiões temperadas. Dessa forma, surgiu uma oportunidade para as ciências da saúde estudarem seus aspectos clínicos em países tropicais. Ademais, possibilitou-se comparar epidemias de ocorrência simultânea em várias latitudes, o que até então não tinha sido possível, considerando que esse vírus sempre apresentou maior predominância em países temperados⁴. Visto isso, o objetivo do presente trabalho foi descrever, por meio de dados disponíveis no Departamento de Informática do Ministério da Saúde (DATASUS), os aspectos clínicos da Influenza A (H1N1) pdm09 no Brasil por região geográfica, durante a pandemia que ocorreu entre os anos de 2009 e 2010.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de um estudo epidemiológico observacional, analítico de delineamento ecológico realizado a partir de dados registrados sobre casos de influenza A (H1N1) pdm09 nas cinco regiões brasileiras durante a pandemia que aconteceu nos anos de 2009 e 2010. Como critério de inclusão foram consideradas as seguintes características: i) dados registrados durante o período de 2009 e 2010; ii) casos confirmados; e iii) dados disponíveis para as cinco regiões brasileiras (Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Norte e Nordeste). Foram excluídos os casos subnotificados, os casos não confirmados e o número de internações.



A fonte de informações utilizada para a obtenção de dados foi o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), utilizando o tabulador web Tabet no site do DATASUS, no módulo “influenza pandêmica”. O Microsoft Office Excel 2016 foi utilizado para compilar todos os dados coletados. As duplicidades e inconsistências do banco de dados foram corrigidas. A base de dados do ano de 2009 foi encerrada em 02/08/2010 e a base de dados de 2010 foi encerrada em 21/01/2011. Como definições, foram utilizadas i) Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) – Indivíduo com doença respiratória aguda caracterizada por febre, tosse e dispneia; e ii) Síndrome Respiratória Aguda Grave com Hospitalização (SRAGHOSP) – Indivíduo com doença respiratória aguda caracterizada por febre, tosse e dispneia e que requer hospitalização.

Os aspectos clínicos buscados foram: i) região mais acometida; ii) faixa etária mais acometida por região; iii) sexo mais acometido por região; iii) quadros de evolução para SRAG por região; iv) quadros de evolução para hospitalização por região. A partir dessas informações foi realizada uma análise mais apurada dos casos confirmados em cada uma das cinco regiões brasileiras.

O presente estudo não teve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa por ser baseado na utilização de dados secundários de caráter público.

RESULTADOS

Durante o período de 2009 a 2010, foram registrados no DATASUS 105.227 casos de influenza A (H1N1) pm09, dos quais 54.171 foram confirmados. Destes, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentavam 2% dos casos cada, o Sudeste englobou 25% dos registros, enquanto o Sul obteve 68% dos casos confirmados.

A faixa etária mais acometida pela doença na região Norte foi a de 10 a 19 anos, com 29% dos casos, seguida por 23% entre 20 e 29 anos, enquanto que as menores incidências foram reportadas em pessoas acima de 60 anos (3%) e entre 50 e 59 anos (5%). No Nordeste, 26% dos casos ocorreram em indivíduos de 20 a 29 anos, seguidos por 24% em pessoas de 10 a 19 anos, 5% de 50 a 59 anos e 4% em maiores de 60. No Sudeste, 24% dos casos foram em pessoas entre 20 e 29 anos, 17% de 10 a 19 anos, 7% de 50 a 59 e 4% em maiores de 60 anos. No Sul,



25% dos casos ocorreram em indivíduos de 20 a 29 anos, 18% de 10 a 19 anos, 7% de 50 a 59 anos e 5% em maiores de 60 anos. No Centro-Oeste, 29% dos registros foram em jovens de 20 a 29 anos, seguidos por 18% de 10 a 19 anos e 5% de 50 a 59 e 3% em maiores de 60 anos.

O sexo mais acometido pela influenza A, na região Norte, foi o feminino, com total de 62%, tendo o masculino a porcentagem de 38%. No Nordeste, foram 58% de mulheres acometidas e 42% de homens. No Sudeste, foram 56% de mulheres e 44% de homens. No Sul 57% dos casos foram em pacientes do sexo feminino e 43% do sexo masculino. Já na região Centro-Oeste, foram 58% de mulheres acometidas, e 42% de homens.

Os casos de evolução da doença para SRAG foram maiores no Sul, com 96% dos pacientes atendidos diagnosticados. O Centro-Oeste foi a segunda região que mais notificou evoluções para SRAG, com 93% dos casos, seguido pelo Sudeste, com 89%. Já o Nordeste e Norte foram os que menos apresentaram complicações, com 72% e 71%, respectivamente. Entretanto, quando foram avaliados os casos de SRAG que demandaram internação hospitalar dos pacientes, a região que mais apresentou complicações, o Sudeste (79%) e Centro-Oeste (78%) foram os mais afetados, seguidos pelo Norte (75%), Nordeste (62%) e, com valores bem inferiores, o Sul (28%). Assim, embora a região Sul tenha apresentado predominância nos casos de SRAG em comparação às demais regiões, com 35.426 pacientes, apenas 10.438 precisaram de internação.

Em relação ao resultado dos casos, no Norte, 88% dos pacientes se recuperaram da influenza A, 8% foram a óbito e os outros 5% não apresentaram registro de cura ou óbito. Também não houve registros de óbitos por causas secundárias de pacientes com influenza A. Os pacientes do Nordeste apresentaram 72% de recuperação, 7% de óbitos, 20% sem registros e 0,5% de óbitos ocasionados por causas secundárias. No Sudeste 72% dos pacientes se recuperaram, 8% foram a óbito, 20% não foram registrados e 0,3% faleceram por outras causas. No Sul, 95% dos pacientes acometidos obtiveram cura, 2% foram a óbito, 3% não foram registrados e 0,02% faleceram por causas secundárias. Já no Centro-Oeste, houve 83% de recuperação, 12% de óbitos e 5% com classificação final não registrada. Também não foram registrados óbitos por causas secundárias.



No quesito evolução dos pacientes, o Sul, apesar de ter apresentado o maior número de casos, também apresentou o maior percentual de pacientes recuperados, com 95% de enfermos que venceram a influenza A (H1N1) e 2% que foram a óbito em consequência da doença, sendo 3% dos casos não registrados. Em contrapartida, o Sudeste, mesmo registrando um menor número total de casos que o Sul, obteve um maior número total de óbitos, com 1.026, enquanto no Sul, 824 foram a óbito. É importante destacar ainda que o Sudeste não confirmou o status de recuperação de 2.679 pacientes, enquanto no Sul, 984 não foram registrados, portanto, esses resultados podem ser subestimados. Nos demais estados, o número de óbitos por influenza foi inferior, contudo, para o percentual de cura dentro de cada região foram próximos ou ainda maiores que o Sul e Sudeste.

Para melhor comparação dos resultados, todos os valores obtidos no DATASUS foram organizados na Tabela 1, a seguir:

Tabela 1: Indicadores obtidos nos registros do DataSUS em porcentagem de casos entre o período de 2009 e 2010.

INDICADORES	REGIÃO DE NOTIFICAÇÃO				
	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
Confirmados	2%	2%	25%	68%	2%
> 2 anos	6%	5%	11%	7%	9%
2 a 4 anos	6%	4%	6%	5%	5%
5 a 9 anos	10%	7%	8%	6%	7%
10 a 19 anos	29%	24%	17%	18%	18%
20 a 29 anos	23%	26%	24%	25%	29%
Faixa Etária					
30 a 39 anos	12%	17%	14%	16%	14%
40 a 49 anos	6%	7%	9%	11%	10%
50 a 59 anos	5%	5%	7%	7%	5%
< 60 anos	3%	4%	4%	5%	3%
Sem registro	0	0	0,01%	0,01%	0
Sexo					
Feminino	62%	58%	56%	57%	58%
Masculino	38%	42%	44%	43%	42%
SRAG					
Sim	71%	72%	89%	96%	93%
Não	29%	28%	11%	4%	7%
SRAGHOSP					
Sim	75%	62%	79%	28%	78%
Não	25%	38%	21%	72%	22%
Evolução					
Cura	88%	72%	72%	95%	83%
Óbito Influenza	8%	7%	8%	2%	12%
Óbito Outros	0	0,51%	0,39%	0,03%	0
Não Registrados	5%	20%	20%	3%	5%

Fonte: DATASUS (2021).



DISCUSSÃO

A região do Brasil com o maior número de casos registrados de influenza A (H1N1) pdm09 durante o período pandêmico que ocorreu entre 2009 e 2010 foi o Sul. A faixa etária mais acometida variou entre as regiões, enquanto em todas elas o sexo que mais apresentou casos confirmados foi o sexo feminino. Em relação à gravidade dos casos, o Sul também foi o que apresentou maior percentual de evolução para SRAG. Entretanto, nos casos de SRAG, a região com maior necessidade de internação hospitalar foi a Sudeste. Já em relação à conclusão dos casos, o Sul também apresentou o maior percentual de pacientes recuperados, enquanto o Sudeste teve o maior número de óbitos ocasionados pela doença.

Dos 54.171 casos de influenza A confirmados, 36.829 (68%) ocorreram na região Sul, enquanto no Sudeste, quase um terço a menos de casos foram relatados (13.585 –25%). As demais localidades, somadas, não chegaram a 10% do total de casos registrados no Brasil. Assim, embora a região Sudeste englobe um dos maiores centros urbanos do país com as maiores concentrações populacionais, apresentou números bem inferiores à região mais acometida pela doença, o Sul. Esse resultado se deu, possivelmente, em razão dos aspectos epidemiológicos da influenza A (H1N1) pdm09, uma vez que, quando comparada às regiões temperadas, a sua sazonalidade é altamente dinâmica nos trópicos¹⁰. No inverno, o vírus é transmitido com maior eficiência, visto que, com menores temperaturas, ocorre uma pressão de vapor mais baixa, estimulando a formação de aerossóis por mais tempo¹¹. Por isso, as variáveis climáticas têm sido sugeridas e analisadas como fatores que ocasionam tal variabilidade. Portanto, em áreas subtropicais do Brasil, epidemias de influenza estão associadas a baixas temperaturas, como em países temperados¹⁰.

A partir da análise das regiões, os jovens foram majoritariamente mais acometidos pela influenza A (H1N1) pdm09. Em contrapartida, o grupo dos idosos foi o que menos apresentou casos confirmados da doença. Nesse contexto, em diversos países as estatísticas mostraram que a prevalência da infecção pelo H1N1 foi maior entre os adultos mais jovens durante a pandemia^{12,13,14}. Dados de admissão de diferentes partes do mundo também sugerem que um terço dos pacientes com doença grave eram adultos saudáveis. Já os idosos, assim como os resultados



mostrados neste estudo, compõem o grupo menos afetado¹⁴. O vírus do H1N1 sofre mutações desde 1918, dessa forma, idosos que já haviam adquirido imunidade através da exposição prévia foram menos acometidos nessa pandemia¹¹. No entanto, são mais propensos a desfechos de hospitalização ruins¹⁵.

Em todas as regiões avaliadas, o sexo predominantemente mais afetado pela influenza A (H1N1) pdm09 foi o feminino. As disparidades sexuais na infecção não foram estudadas extensivamente¹⁶, todavia, podem existir devido a diferenças nas respostas hormonais e imunológicas à infecção^{16,17,18,19}. A maioria dos relatórios sobre divergências de sexo refere-se à pandemia A (H1N1). Um deles, emitido pela OMS, usando dados da primeira onda da pandemia de H1N1 de 2009, informou diferenças de sexo, concluindo que o resultado da infecção era geralmente pior para as mulheres¹. Apesar da maior adesão do sexo feminino às medidas de higiene, o número de casos nesse grupo foi maior, inclusive em estudos realizados na Índia e Austrália, o que pode apontar envolvimento de um possível fator humoral²⁰. Wong et al. (2019), observaram que dependendo da idade, as mulheres podem ser mais suscetíveis a certos subtipos do vírus da gripe. Essas observações sugerem que há uma interação entre idade e sexo na suscetibilidade à infecção por influenza, que varia de acordo com o subtipo do vírus²¹.

A falta de estudos acerca das variáveis climáticas e das disparidades dos números de casos entre os sexos tornou-se uma limitação do trabalho, assim como os dados subnotificados pelo sistema. Apesar das limitações, o presente estudo foi capaz de analisar minuciosamente diversas variáveis no território brasileiro, podendo ser útil para maior compreensão epidemiológica da pandemia causada pelo vírus H1N1.

CONCLUSÃO

A influenza A (H1N1) pdm09 impactou todo o planeta como a primeira grande pandemia do século 21. No Brasil não foi diferente. Milhares de pessoas foram afetadas e, considerando que os registros obtidos são provenientes do DATASUS, os valores podem ter sido subestimados. No entanto, já são suficientes para entender um pouco sobre os aspectos clínicos da doença em cada uma das regiões



do país. Em geral, verificou-se que esse vírus, ao contrário de outros da gripe comum, acomete pessoas mais jovens, um aspecto típico de doenças pandêmicas. A região Sul foi a mais acometida, com maiores casos de evolução para SRAG, porém com maior percentual de cura. Em contrapartida, o Sudeste obteve maior taxa de hospitalização e de óbitos. As mulheres foram as mais afetadas em todas as localidades, porém mais estudos são necessários para explicar essa correlação. Além disso, embora grande parte dos casos em todas as regiões tenham evoluído para a SRAG e/ou SRAGHOSP, o percentual de pacientes que obtiveram cura foi alto. Apesar dos dados encontrados, mais estudos são necessários para maior esclarecimento do perfil epidemiológico e fisiopatologia do vírus.

Declaração de Conflito de Interesse: Nada a declarar

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 - update 82. 2010. Disponível em: https://www.who.int/csr/don/2010_01_08/en/. Acesso em: 01 fev. 2021.
2. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, 2009. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605-2615.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Influenza. Influenza. Caderno 1. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7a ed. Brasília, (DF): Ministério da Saúde; 2009. p. 1-23 [série A normais e manuais técnicos].
4. Codeço CT, Cordeiro JS, Lima AWS, Colpo RA, Cruz OG, Coelho FC et al. The epidemic wave of influenza A (H1N1) in Brazil, 2009. *Cad. Saúde Pública*. 2012;28(7):1325-1336.
5. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009 [Epub ahead of print].
6. Pires Neto RJ, Lemos DRQ, Cavalcanti LPG, Ramos Junior AN, Alencar CH, Façanha MC, et al. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: Epidemiological analysis of cases in a tropical/semi-arid region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(2):141-6.



7. Schout D, Hajjar LA, Galas FRBG, Uip DE, Levin ASS, Caiaffa Filho HH et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1H1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil - june-september 2009. *Clinics*. 2009; 64(10):1025-30.
8. Ribeiro AF, Pellini ACG, Kitagawa BY, Marques D, Madalosso G, de Cassia Nogueira Figueira G, et al. (2015) Risk Factors for Death from Influenza A(H1N1)pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. *PLoS ONE* 10(3): e0118772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118772>
9. Oliveira W, Carmo E, Penna G, Kuchenbecker R, Santos H, Araujo W, Malaguti R, Duncan B, Schmidt M; Surveillance Team for the pandemic influenza A(H1N1) 2009 in the Ministry of Health. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: Analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro Surveill* 2009;14(42):pii=19362.
10. Moura, Fernanda EA. Influenza in the tropics, *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010; 23(5):415-420 doi: 10.1097/QCO.0b013e32833cc955
11. Golynski K S, Marques C M, Avaliação epidemiológica dos casos de influenza a (H1N1) e o impacto da vacinação em indivíduos que residem em Curitiba-PR. *Caderno da Escola de Saúde*. 2017; 14:32-51.
12. Kelly HA, Grant KA, Williams S, Fielding J, Smith D. Epidemiological characteristics of pandemic influenza H1N1 2009 and seasonal influenza infection. *MJA*. 2009;191(3):146-149.
13. Khandaker G, Dierig A, Rashid H, King C, Heron L, Booy R: Systematic review of clinical and epidemiological features of the pandemic influenza A (H1N1) 2009. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011, 5:148-156.
14. Punpanich W, Chotpitayasunondh T: A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis*. 2012, 16:714-723.
15. Dhandapani NSPSK. Evaluation of Pregnancy, Younger Age, and Old Age as Independent Risk Factors for Poor Hospitalization Outcomes in Influenza A (H1N1) pdm09 Virus a Decade After the Pandemic. *Cureus*. 2020;12(11): e11762.
16. Wang XL, et al. Age and sex differences in rates of influenza-associated hospitalizations in Hong Kong. *Am J Epidemiol*. 2015;182(4):335–44.
17. Klein SL, Hodgson A, Robinson DP. Mechanisms of sex disparities in influenza pathogenesis. *J Leukoc Biol*. 2012;92(1):67–73.
18. Giefing-Kroll C, et al. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*. 2015;14(3):309–21.



19. Peretz J, Hall OJ, Klein SL. Sex differences in influenza virus infection, vaccination, and therapies., in Sex and Gender Differences in Infection and Treatments for Infectious Diseases. Springer International Publishing. 2015, 183–210.

20. Milanesi, Rafaela, Caregnato, Rita Catalina Aquino e Wachholz, Neiva Isabel Raffenato. Pandemia de Influenza A (H1N1): mudança nos hábitos de saúde da população, Cachoeira do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil, 2010. Cadernos de Saúde Pública. 2011, 27(4):723-732. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000400011>>. Epub 09 Maio 2011. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000400011>.

21. Wong K, Luscomb GM, Hawke C. Influenza infections in Australia 2009–2015: is there a combined effect of age and sex on susceptibility to virus subtypes? BMC Infect Dis. 2019, 19(42).