

Influenza en las macrorregiones brasileñas: un análisis de las tendencias temporales en las tasas de vacunación y mortalidad

Influenza in Brazilian macroregions: an analysis of temporal trends in vaccination and mortality rates

Lucas Casagrande Passoni Lopes^{1,a}

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Bauru, Brasil.

^a<https://orcid.org/0009-0006-3205-7249>

Financiamiento: Ninguno

Conflictos de interés: Ninguno

Recibido: 20 de febrero de 2025 / Aceptado: 12 de junio de 2025

Resumen

Introducción: La infección por influenza es un tema de debate en Brasil; marcadas disparidades socioeconómicas y en el sistema de salud entre sus macrorregiones pueden contribuir a diferentes perfiles epidemiológicos. **Objetivo:** Evaluar las tendencias temporales de muertes por influenza y la vacunación en Brasil y sus macrorregiones. **Metodología:** Este estudio ecológico analizó las tendencias temporales en la cobertura de vacunación contra influenza y las tasas de mortalidad entre 1996 y 2022. Se evaluaron las tasas anuales de incidencia, mortalidad y dosis de vacunación por cada 100.000 habitantes en las cinco macrorregiones del país, considerando el Cambio Porcentual anual (CPA) como la medida de tendencia observada. **Resultados:** Entre 1996 y 1999, todas las regiones brasileñas mostraron un crecimiento en la cobertura de vacunación contra influenza (alrededor de 36% anual), con una caída significativa posterior hasta 2022 (alrededor de 3,6% anual). El Sureste mantuvo los mejores índices de vacunación y mortalidad, mientras que el Norte tuvo los peores. La mortalidad fluctuó cíclicamente, presentando patrones de tendencia complejos. Cabe destacar el crecimiento sostenido de sus cifras en el Norte de 4,8% anual. El Medio Oeste y el Sur exhibieron períodos alternos de aumento y estabilidad. En general, las tendencias reflejan cambios regionales consistentes a lo largo del tiempo. **Conclusiones:** Las desigualdades regionales en vacunación y mortalidad en Brasil reflejan inequidades en el acceso a la atención sanitaria y representan desafíos para las políticas públicas, requiriéndose, estrategias específicas para mejorar la cobertura de vacunación y reducir las desigualdades regionales.

Palabras clave: influenza; Brasil; mortalidad; vacunas.

Abstract

Background: Influenza infection is a topic of debate in Brazil, as pronounced socioeconomic and healthcare disparities among its macro-regions may contribute to different epidemiological profiles. **Aim:** Evaluate temporal patterns in influenza mortality and vaccination in Brazil and its macro-regions. **Methodology:** This ecological study examined temporal patterns in influenza vaccination coverage and mortality rates from 1996 to 2022. Annual incidence, mortality, and vaccination rates per 100,000 inhabitants were assessed across the country's five macro-regions, using the annual percentage change (APC) to measure the observed trend. **Results:** Between 1996 and 1999, all Brazilian regions showed growth in influenza vaccination coverage (around 36% annually), followed by a significant decline until 2022 (around 3.6% annually). The Southeast maintained the best vaccination and mortality rates, while the North had the lowest. Mortality fluctuated cyclically, exhibiting complex trend patterns. It is worth noting the sustained growth of its rates in the North of 4.8% per year. The Midwest and South exhibited alternating periods of growth and stability. In general, the trends reflect consistent regional changes over time. **Conclusions:** Regional inequalities in vaccination and mortality in Brazil highlight inequities in access to healthcare and present challenges for public policy, necessitating targeted strategies to enhance vaccination coverage and reduce regional disparities.

Keywords: influenza; Brazil; mortality; vaccines.

Correspondencia a:

Lucas Casagrande Passoni Lopes
lucaspassoni@usp.br

Introducción

La infección por influenza es una enfermedad respiratoria viral aguda causada por virus de la familia *Orthomyxoviridae*¹. Los principales serotipos que afectan a los seres humanos incluyen los virus de la influenza A, B y C, siendo los de tipo A relevantes desde el punto de vista epidemiológico, los que se subdividen en subtipos según sus proteínas de superficie: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA)^{1,2}. En la actualidad, los subtipos H1N1 y H3N2 son los con mayor prevalencia, con circulación endémica a nivel mundial y consecuencias significativas para la salud pública^{1,2}.

Clínicamente, la influenza se manifiesta con fiebre de inicio súbito, mialgia, cefalea, malestar general, tos seca, odinofagia y rinitis^{3,4}. En niños, también son frecuentes la otitis media, las náuseas y los vómitos³. El periodo de incubación oscila entre uno y cuatro días, y los adultos pueden transmitir el virus desde un día antes del inicio de los síntomas hasta, aproximadamente, cinco días después³. Esta diversidad de manifestaciones clínicas exige un enfoque diagnóstico metódico, particularmente en poblaciones vulnerables, con el objetivo de reducir complicaciones y limitar la transmisión del virus⁴.

A nivel global, se estima que la influenza provoca entre 3 y 5 millones de casos graves y entre 290.000 y 650.000 muertes anuales, lo que representa una carga socioeconómica considerable⁵. Las epidemias estacionales afectan de forma desproporcionada a adultos mayores y personas con comorbilidades⁵. Mientras los virus de tipo A son los principales responsables de epidemias e pandemias, los de tipo B suelen causar brotes estacionales⁶. La dinámica epidemiológica varía geográficamente: las zonas templadas presentan picos invernales bien definidos, mientras que las regiones tropicales muestran patrones menos predecibles, lo que requiere estrategias de salud pública adaptadas al contexto local⁶.

A pesar de su impacto global, la influenza sigue siendo un problema persistente en países como Brasil, donde se observan marcadas desigualdades socioeconómicas y en el acceso a servicios de salud entre sus macrorregiones⁷. Estas disparidades probablemente determinan perfiles epidemiológicos heterogéneos, con áreas que reflejan patrones similares a los países de altos ingresos y otras que se asemejan a contextos de bajos recursos⁷. En este sentido, el presente estudio se propuso analizar las tendencias temporales de la mortalidad por influenza y de la vacunación contra esta enfermedad en Brasil, destacando las diferencias regionales observadas en el país.

Metodología

Diseño del estudio

Este estudio ecológico investigó los patrones temporales de la mortalidad por influenza y la cobertura de

vacunación en Brasil. El análisis se centró en las tasas anuales de muertes relacionadas con influenza y las dosis de vacunas administradas por cada 100.000 habts, en el periodo de 1996 a 2022.

Ubicación del estudio

Brasil, el país más grande de Sudamérica, abarca casi 9 millones de kilómetros cuadrados y es reconocido mundialmente por su diversidad ecológica y social, distribuida en cinco macrorregiones principales, como se muestra en la Figura 1. La región norte del país destaca por su selva amazónica, siendo la más extensa pero menos poblada del país, con importantes disparidades regionales y dificultades para brindar acceso a la atención médica a todos sus habitantes. La región noreste se caracteriza por una diversidad poblacional distribuida entre las zonas semiáridas del Sertão, áreas de cocotales y una zona costera más desarrollada. La región sureste, donde se encuentran las grandes metrópolis de São Paulo y Río de Janeiro, se caracteriza por los biomas del Cerrado y la Mata Atlántica, lo que la convierte en la región más desarrollada del país. La región sur se caracteriza por un bioma pampeano, con un clima predominantemente subtropical y una notable influencia de la migración europea. Finalmente, la región centro-oeste alberga la capital del país y sirve como centro de desarrollo para el sector agrícola en todo el Cerrado y el Pantanal brasileños.

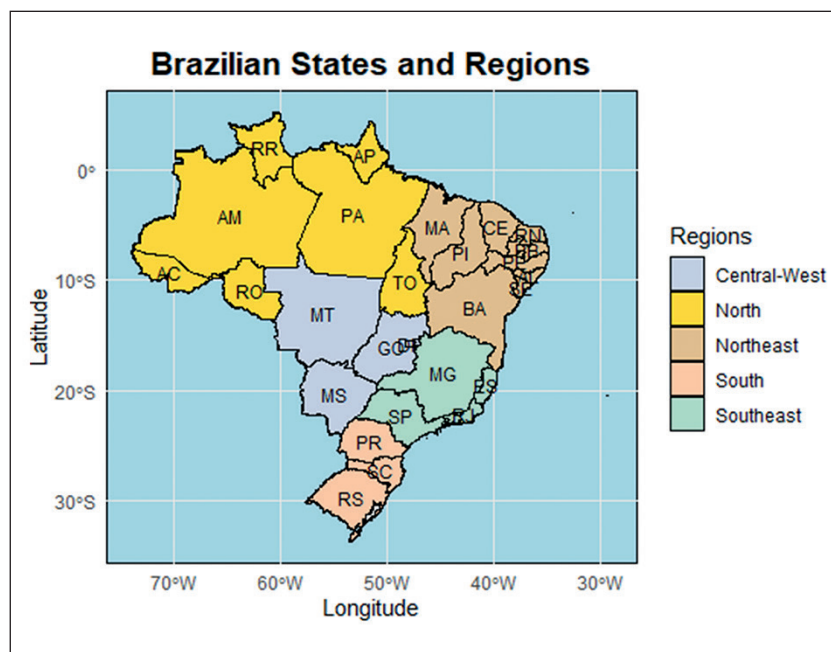


Figura 1. Estados y regiones brasileños.

Fuente de datos

Todos los datos utilizados en este estudio fueron obtenidos de la plataforma DATASUS, disponible en el siguiente enlace: <https://datasus.saude.gov.br/>. DATASUS es un sistema en línea, administrado por el Ministerio de Salud de Brasil, que proporciona acceso público, libre y gratuito a información sanitaria nacional.

Más específicamente, dentro de DATASUS, los datos sobre la población residente en cada estado se extrajeron anualmente de los censos y pronósticos demográficos proporcionados por el Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE). La información sobre muertes por influenza se obtuvo del Sistema Nacional de Enfermedades de Declaración Obligatoria (SINAN), complementada con registros del Sistema de Información de Mortalidad (SIM). Los registros de vacunación se extrajeron del Programa Nacional de Inmunización (PNI) de Brasil, que brinda cobertura gratuita a la población para una amplia gama de vacunas. Entre ellas, la vacuna contra la influenza, dirigida a cepas específicas del virus, se administra principalmente a niños de 6 meses a 5 años, mujeres embarazadas, adultos mayores y otros grupos de riesgo. Para definir la muerte por influenza, utilizamos los criterios de diagnóstico establecidos por el Ministerio de Salud de Brasil, basados en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a Revisión (CIE-10), codificados como J09 (influenza debida a un virus de influenza identificado) y J10 (influenza debida a un virus de influenza identificado con otras manifestaciones respiratorias). Esta clasificación se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, permitiendo comparaciones consistentes entre regiones y años.

Conjunto de datos

Se evaluaron las muertes y vacunaciones relacionadas con la influenza registradas en Brasil, sus estados y macrorregiones entre 1996 y 2022, así como los datos demográficos de cada localidad y año del estudio. La recopilación de datos fue realizada manualmente en octubre de 2024 por el autor del estudio, quien posteriormente transfirió la información obtenida de DATASUS a hojas de cálculo de Excel[®] mediante la herramienta Tabwin[®].

Análisis de datos

Los análisis estadísticos se realizaron con el software R, versión 4.4.2, y Joinpoint 5.4.0. Inicialmente, se calculó el promedio de vacunaciones y fallecimientos, así como la desviación estándar, para cada región evaluada. Para ello, se calcularon las medias totales y las desviaciones estándar para el período evaluado, así como las medias y desviaciones estándar proporcionales para 100.000 personas por cada año del período evaluado. Las tendencias temporales de ambas tasas se analizaron mediante modelos de regresión de joinpoint. En este

caso, se calculó una escala logarítmica lineal de las tasas de mortalidad/vacunación para el período evaluado: 1996 a 2022. A partir de este cálculo, se observa el comportamiento de los datos, lo que permite identificar patrones en las tendencias evaluadas; es decir, si los datos se comportan de forma creciente, estable o decreciente. Este análisis es posible verificando el valor p , donde los resultados no estadísticamente significativos (valor $p < 0,05$) indican una tendencia estable. Por el contrario, los resultados estadísticamente significativos (valor $p > 0,05$) indican tendencias al alza cuando el Cambio Porcentual Anual (CPA) es positivo, o tendencias a la baja cuando el TAE es negativo. El valor absoluto del CPA indica la magnitud de las tendencias, y su intervalo de confianza del 95% indica la precisión de esta medición. Todas las tasas calculadas se ajustarán a las variaciones demográficas y de edad de las poblaciones evaluadas.

Resultados

El siguiente enlace presenta tablas complementarias en las que se pueden visualizar en detalle los promedios, desviaciones estándar y valores de las tendencias temporales obtenidos a través del análisis de los datos: Supplementary tables. Las Figuras 2 a 5 muestran la evolución temporal de las tendencias de mortalidad por vacunación observadas para cada macrorregión.

La Región Sudeste presentó el mayor promedio anual de dosis aplicadas, tanto en valores absolutos como ajustados por población. En contraste, la Región Sur tuvo las menores coberturas por cada 100.000 habts. De forma general, los valores más altos de vacunación se registraron entre 2007 y 2009, seguidos por una disminución progresiva. Todas las regiones presentaron un aumento significativo en la cobertura vacunal entre 1996 y 1999, con énfasis en el Sudeste (aumento anual de 60,8%), el Sur (25,4%) y el Nordeste (16,3%). En el Norte, el crecimiento fue más moderado (19,9%), mientras que en el Centro-Oeste no se observó una tendencia significativa ($p = 0,33$), indicando estabilidad. A partir de 1999, todas las regiones mostraron una reducción estadísticamente significativa en las tasas de vacunación. Las caídas más pronunciadas ocurrieron en el Centro-Oeste (-6,5% anual entre 2007 y 2022) y en el Norte (-5,0% anual entre 1999 y 2022). Otras regiones como el Nordeste, Sudeste y Sur también registraron reducciones menores, pero constantes, en los valores ajustados de vacunación.

La Región Sudeste también presentó el promedio más alto de muertes por influenza, tanto en valores absolutos como relativos, mientras que el Norte mostró los menores indicadores. Las tasas más bajas de mortalidad se observaron predominantemente a finales de los años 1990 e inicios de los 2000, mientras que los valores más altos se

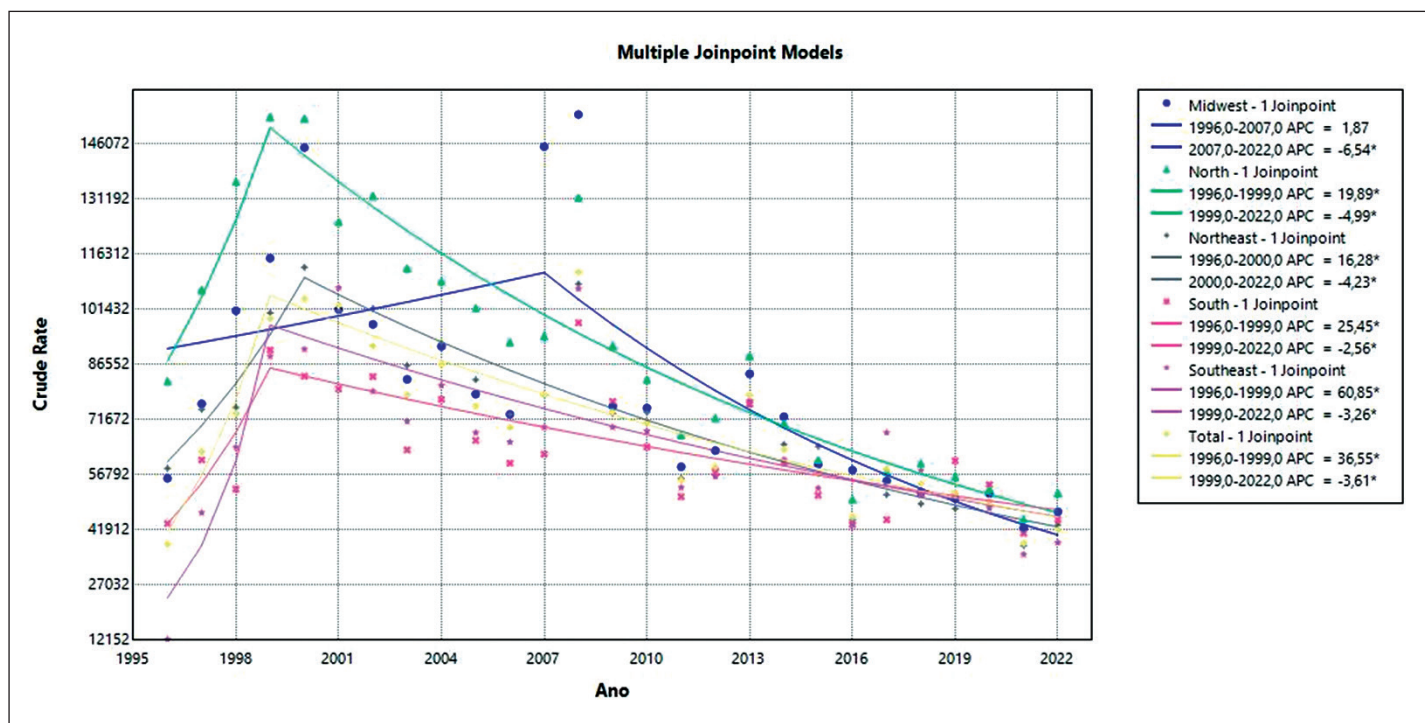


Figura 2. Tendencias temporales de la vacunación contra la influenza entre las regiones brasileñas a lo largo del tiempo evaluado.

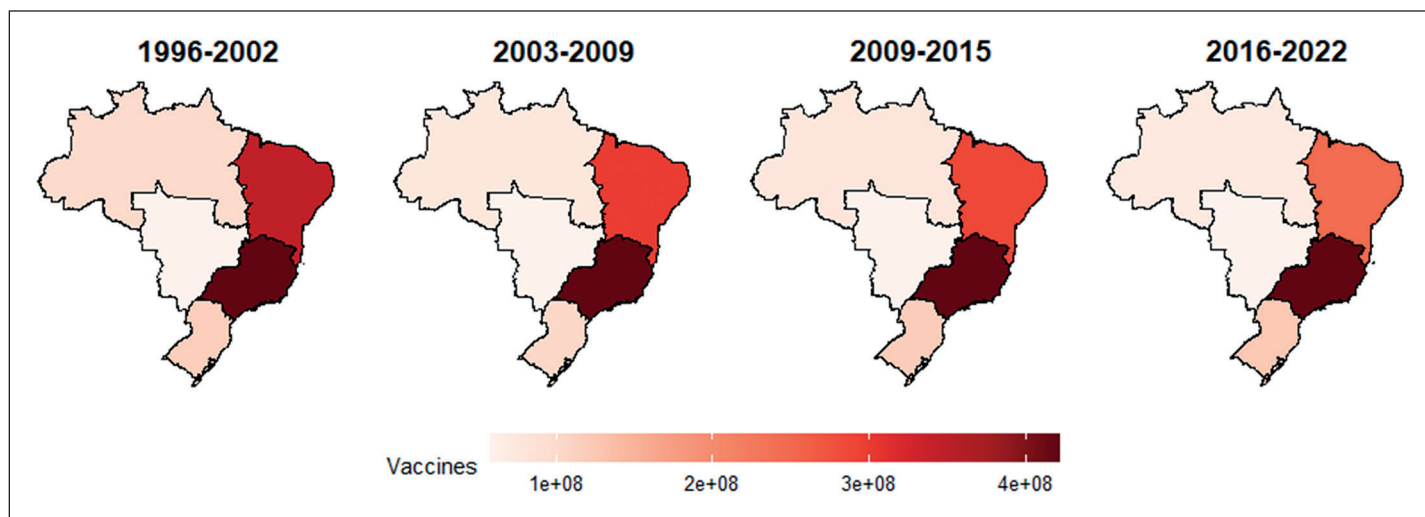


Figura 3. Mapa de calor de las tendencias temporales de las dosis de vacunas contra la influenza entre las regiones brasileñas a lo largo del tiempo evaluado.

concentraron entre 2015 y 2022. Las tasas de mortalidad mostraron un comportamiento cíclico: una tendencia general de reducción hasta 2000, seguida por aumento entre 2000 y 2016, leve descenso hasta 2020, y una nueva elevación en los años más recientes. A nivel regional,

el Norte fue la única región con tendencia creciente y significativa durante todo el período (incremento de 4,8% anual entre 1996 y 2022). El Centro-Oeste mostró oscilaciones, con aumento significativo entre 2000 y 2014, pero estabilidad en los demás subperíodos. En el Nordeste, no

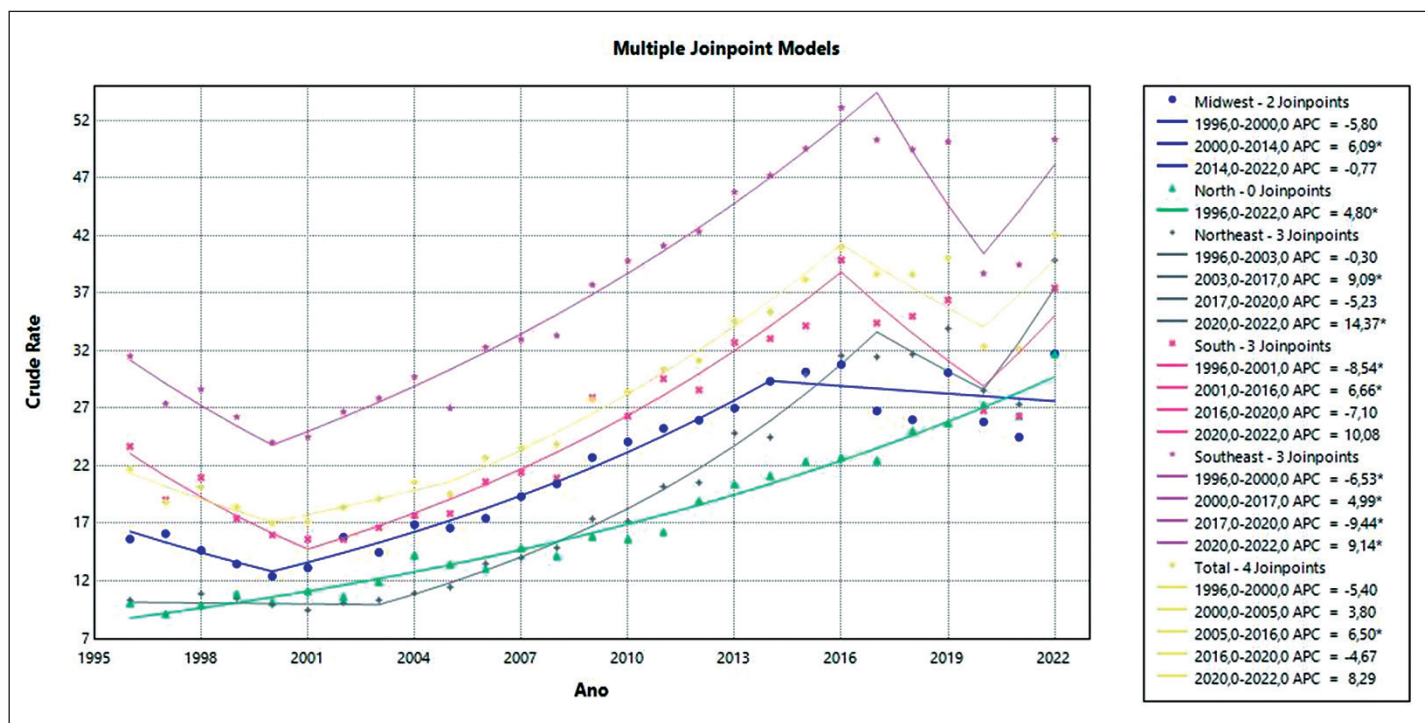


Figura 4. Tendencias temporales de las muertes por influenza entre las regiones brasileñas a lo largo del tiempo evaluado.

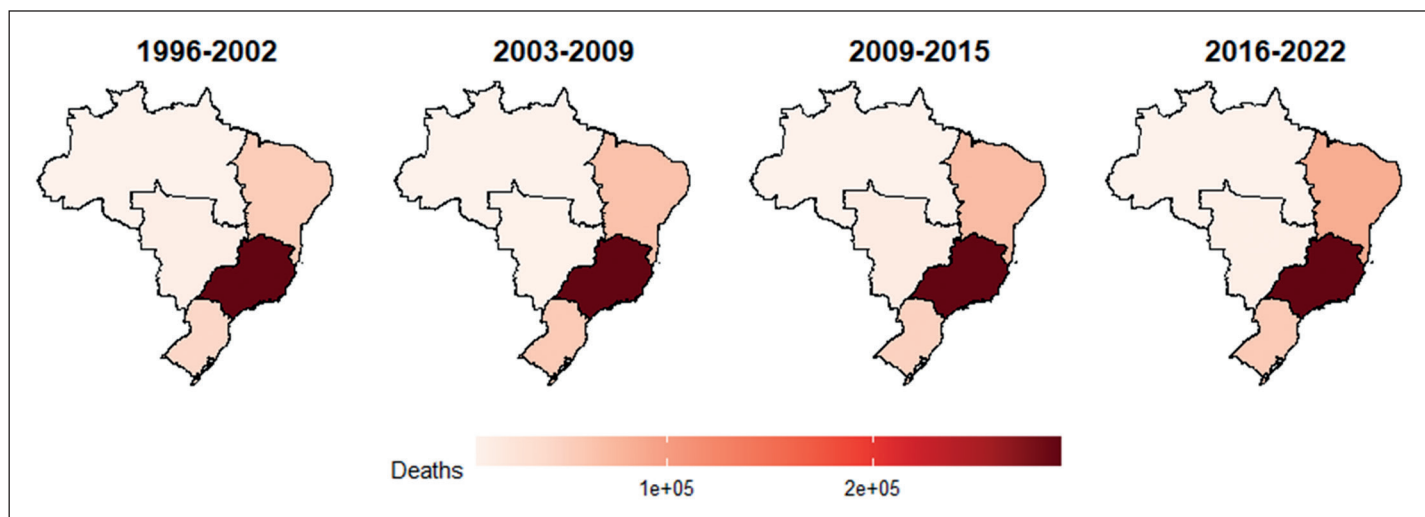


Figura 5. Mapa de calor de las tendencias temporales de las muertes por influenza entre las regiones brasileñas a lo largo del tiempo evaluado.

hubo cambios significativos hasta el año 2003, seguido por un aumento moderado (9,1% anual) hasta 2017 y nuevo crecimiento leve entre 2020 y 2022 (14,4%), ambos en el límite de la significancia. En el Sur, hubo una reducción significativa hasta 2001 (-8,5%), seguida por un aumento

entre 2001 y 2016 (6,7%), y oscilaciones sin significancia después de 2016. En el Sudeste, la mortalidad se redujo hasta el año 2000 (-6,5%), luego aumentó de forma sostenida hasta el 2017 (5,0%), con un nuevo incremento entre los años 2020 y 2022 (9,1%).

Discusión

La región Sudeste muestra el desempeño más promotor en términos de vacunación contra la influenza y tasas de mortalidad en Brasil, tanto en términos absolutos como relativos. La tasa de vacunación alcanzó su pico entre 2007 y 2009, con un crecimiento significativo en todas las regiones entre 1996 y 1999, especialmente en el Sudeste. Desde 1999, se ha observado una disminución constante y estadísticamente significativa en el número de vacunaciones a nivel nacional, con la disminución más pronunciada en las regiones Centro-Oeste y Norte. Con respecto a la mortalidad, los valores más bajos se registraron a fines de la década de 1990 y principios de la década de 2000, seguidos de fluctuaciones cíclicas con una tendencia general hasta 2022, especialmente en el Norte (incremento anual del 4,8%). Las regiones Centro-Oeste y Sur mostrarán fases alternas de aumento y estabilidad, mientras que las regiones Sudeste y Nordeste exhiben patrones similares, con aumentos significativos en las fases más recientes.

Los resultados de este estudio evidencian disparidades regionales y temporales sustanciales en la vacunación y mortalidad por influenza en Brasil entre 1996 y 2022. El patrón inicial de aumento de las tasas de vacunación hasta 1999, seguido de un descenso sostenido en varias regiones, apunta a una posible combinación de factores: cambios en las prioridades de salud pública, fatiga institucional, pérdida del impulso inicial de las campañas y disminución de la percepción del riesgo entre la población^{8,9}. Un estudio previo ya había advertido sobre esta tendencia al documentar una caída en la cobertura vacunal de adultos mayores tras la fase inicial del Programa Nacional de Vacinação do Idoso, un programa impulsado por el gobierno brasileño con el objetivo de vacunar a la población con riesgo de influenza, mayor de 60 años^{8,9}. En este caso, con el inicio del programa se produjo un aumento sustancial de las tasas de vacunación y una caída significativa de la mortalidad. Sin embargo, a lo largo de las décadas se ha producido una reversión de este patrón, con una caída de las vacunaciones y un aumento de las muertes^{8,9}.

Este descenso en la cobertura vacunal no es un fenómeno aislado¹⁰. En países de alta y medios ingresos, se han documentado ciclos similares¹⁰. En Canadá, por ejemplo, se observó una reducción en la cobertura durante la década de 2010 a pesar de la disponibilidad universal de la vacuna, atribuida a factores como complacencia, desinformación y falta de campañas dirigidas¹⁰. En Brasil, la aparente caída también podría estar relacionada con la descentralización de los servicios de salud, lo que puede haber exacerbado desigualdades estructurales entre regiones con distinta capacidad técnica y logística¹¹.

Aunque el Sudeste administró el mayor número absoluto de dosis, las tasas *per capita* más altas se registraron en el Norte durante varios años¹². Esta paradoja—de mayor esfuerzo relativo en regiones más vulnerables— sugiere intentos deliberados de compensar barreras geográficas y demográficas, pero también expone la fragilidad de estas estrategias a largo plazo¹². Casos similares han sido descritos en India, donde programas de vacunación exitosos en áreas rurales colapsaron ante la falta de financiación y recursos humanos para su mantenimiento sostenido¹³.

En cuanto a la mortalidad, el descenso inicial observado hasta aproximadamente 2004, probablemente refleje el impacto positivo de una mayor cobertura vacunal, junto con la baja circulación de cepas particularmente agresivas¹⁴. Sin embargo, desde 2005 se observa un repunte persistente en la mortalidad por influenza, más marcado en las regiones Norte y Nordeste¹⁴. Esta tendencia, preocupante desde el punto de vista de salud pública, puede estar relacionada con la creciente discordancia antigénica entre las cepas vacunales y las circulantes, la reducción de la efectividad inmunológica por envejecimiento poblacional (inmunosenescencia), y el acceso limitado a tratamientos antivirales, como ha sido señalado en contextos similares de estudios ingleses y argentinos^{14,15}.

El Norte mostró la tendencia más pronunciada al alza en la mortalidad, lo que sugiere vulnerabilidades sistémicas profundas¹⁶. Esta región tiene históricamente los peores indicadores de salud en el país, incluyendo menor cobertura de atención primaria, escasez de unidades de terapia intensiva, menor densidad médica y limitada capacidad de vigilancia epidemiológica¹⁶. Estos déficits se reflejan en respuestas tardías y poco eficaces ante brotes estacionales¹⁶. En estudios realizados en África subsahariana, se ha identificado una situación parecida: esfuerzos vaccinales focalizados no logran traducirse en reducción de mortalidad si no se acompañan de mejoras estructurales en el sistema de salud¹⁷.

En contraste, las regiones Sur y Sudeste, más urbanizadas y con mejor infraestructura sanitaria, mostraron una estabilidad relativa en las tasas de mortalidad por influenza, incluso frente a fluctuaciones en la cobertura vacunal¹⁸. Esto sugiere una mayor resiliencia institucional, mayor disponibilidad de servicios de diagnóstico y tratamiento, y posiblemente una mejor percepción del riesgo por parte de la población¹⁸. Según un estudio norteamericano, sistemas robustos de vigilancia, cobertura médica universal y vacunación dirigida a grupos prioritarios pueden atenuar significativamente los efectos de una temporada gripal severa, incluso cuando la vacuna es subóptima¹⁹.

Además, el desfase creciente entre la transición demográfica—con un aumento acelerado de la población adulta mayor—y la capacidad del sistema de salud brasileño para adaptarse a esta nueva demanda contribuye a agravar las

disparidades²⁰. Un estudio brasileño ha observado que este desajuste ha intensificado las inequidades en acceso y resultados en salud, especialmente en lo manejo de enfermedades prevenibles como la influenza²¹.

Aunque este estudio no evaluó determinantes individuales como comorbilidades, estado socioeconómico o nivel educativo, nuestros hallazgos son congruentes con lo reportado por estudios nacionales e internacionales que vinculan desigualdades territoriales con desigualdades en resultados en salud^{22,23}. Por ejemplo, un estudio colombiano documentó que la baja escolaridad, la pobreza y la distancia a centros de salud eran predictores importantes de baja cobertura vacunal en Brasil²². En paralelo, un estudio norteamericano ha señalado que la confianza institucional, la información basada en evidencia y la facilidad de acceso son determinantes clave de la adhesión a campañas vacunales, especialmente entre los grupos de mayor riesgo²³.

Desde una perspectiva de salud pública, los hallazgos de este estudio tienen implicaciones críticas²⁴. La identificación de disparidades regionales y temporales no solo permite orientar recursos hacia áreas más vulnerables, sino que también destaca la necesidad de integrar estrategias de vacunación con políticas más amplias de fortalecimiento del sistema de salud²⁴. En términos clínicos, resalta la importancia de preparar los servicios para una población envejecida y con mayor carga de comorbilidades²⁵. Para la política pública, exige una revisión de los mecanismos de planificación territorial, con foco en equidad y sustentabilidad²⁵. Finalmente, para la sociedad, este estudio

refuerza la urgencia de retomar campañas educativas y comunicacionales basadas en evidencia, que fortalezcan la confianza en las vacunas e refuercen la percepción del riesgo real de la influenza, una enfermedad aún subestimada, pero con elevada carga de morbilidad y mortalidad prevenible²⁶.

Este estudio, aunque limitado por su diseño ecológico y por el uso de datos secundarios, ofrece una visión integral de las desigualdades temporales y territoriales en la respuesta brasileña a la influenza. La identificación de estas disparidades proporciona una base para el diseño de políticas públicas más equitativas, orientadas a fortalecer la cobertura vacunal y reducir la mortalidad en regiones más vulnerables.

Conclusiones

Los datos analizados evidencian disparidades regionales en las tendencias de vacunación y mortalidad en Brasil, resaltando la necesidad de estrategias específicas por región. El incremento inicial seguido de un descenso en la cobertura de vacunación, especialmente después del año 2000, puede estar asociado a factores operacionales y socioeconómicos que afectaron los programas de inmunización. Las tasas de mortalidad, a su vez, revelan patrones regionales distintos, con un aumento continuo en el Norte y fluctuaciones en otras regiones, lo que sugiere desigualdades en el acceso a la atención sanitaria y el manejo de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. *Lancet* (London, England). 2022; 400(10353): 693-706. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00982-5.
2. Paget J, Spreewen P, Charu V, Taylor RJ, Juliano AD, Bresee J, et al. Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network and GLaMOR Collaborating Teams. Global mortality associated with influenza. *Lancet Glob Health*. 2019. ;9(2):020421. doi: 10.7189/jogh.09.020421
3. Yong J, Lu S, Lu C, Huang R. The development history, structural composition, and functions of influenza viruses and the progress of influenza virus inhibitors in clinics and clinical trials. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2024; MRMC-EPUB-142132. doi: 10.2174/0113895575316416240724043949.
4. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimipour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol*. 2021; 93(8): 4638-46. doi: 10.1002/jmv.26990.
5. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* (London, England). 2017; 390(10095): 697-708. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30129-0.
6. Chen C, Jiang D, Yan D, Pi L, Zhang X, Du Y. The global region-specific epidemiologic characteristics of influenza: World Health Organization FluNet Data From 1996 to 2021. *Int J Infect Dis*. 2023; 129: 118-24. doi: 10.1016/j.ijid.2023.02.002.
7. Zanobini P, Bonaccorsi G, Lorini C, Haag M, McGovern I, Paget J, et al. Global patterns of seasonal influenza activity, duration of activity and virus (sub)type circulation from 2010 to 2020. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022; 16(4): 696-706. doi: 10.1111/irv.12969.
8. Freitas ARR, Donalisio MR. Excess of mortality in adults and elderly and circulation of subtypes of influenza virus in Southern Brazil. *Front Immunol*. 2017; 8:1 903. doi: 10.3389/fimmu.2017.01903.
9. Costa JCD, Siqueira MM, Brown D, Oliveira Lopes J, de Costa BC, Gama E, et al. Vaccine mismatches, viral circulation, and clinical severity patterns of influenza B Victoria and Yamagata infections in Brazil over the decade 2010-2020: a statistical and phylogenetic analyses. *Viruses*. 2022; 14(7): 1477. doi: 10.3390/v14071477.
10. Raboni SM, Moura FEA, Caetano BC, Avanzi VM, Pereira LA, Nogueira MB, et al. Global Influenza Hospital-Based Surveillance Network (GIHSN): Results of surveillance of influenza and other respiratory viruses in hospitalized patients in Brazil, 2015. *BMJ Open*. 2018; 8(2): e017603. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017603.
11. Lapinski B, Pereira LA, Nogueira MB, Vidal LR, Riediger I, Debur MC, et al. Molecular epidemiology of influenza B virus and implications in immunization strategy, Southern Brazil. *Vaccine*. 2018; 36(1): 107-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.033. Epub 2017 Nov 23.
12. Kawai S, Nanri S, Ban E, Inokuchi M, Tanaka T, Tokumura M, et al. Influenza vaccination of schoolchildren and influenza outbreaks in a school. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):130-6. doi: 10.1093/cid/cir336.
13. Azambuja HCS, Carrijo MF, Martins TCR,

- Luchesi BM. The impact of influenza vaccination on morbidity and mortality in the elderly in the major geographic regions of Brazil, 2010 to 2019. *Cadernos De Saude Publica*. 2020; 36Suppl 2 (Suppl 2):e00040120. doi: 10.1590/0102-311X00040120.
14. Acevedo-Rodriguez JG, Zamudio C, Kojima N, Krapp F, Tsukayama P, Sal Y Rosas Celi VG, et al. Influenza incidence, lineages, and vaccine effectiveness estimates in Lima, Peru, 2023. *Lancet Microbe*. 2024;5(4):e308-e309. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00392-0.
 15. Duarte MB, Gregianini TS, Martins LG, Veiga ABG. Epidemiology of influenza B infection in the State of Rio Grande Do Sul, Brazil, From 2003 to 2019. *J Med Virol*. 2021 ;93(8): 4756-62. doi: 10.1002/jmv.26822.
 16. Palache A, Billingsley JK, MacLaren K, Morgan L, Rockman S, Barbosa P, et al. Lessons learned from the COVID-19 pandemic for improved influenza control. *Vaccine*. 2023; 41(40): 5877-83. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.08.028.
 17. El Guerche-Séblain C, Etcheto A, Parmentier F, Afshar M, Macias AE, Puentes E, et al. Hospital admissions with influenza and impact of age and comorbidities on severe clinical outcomes in Brazil and Mexico. *PLOS One*. 2022;17(11): e0273837. doi: 10.1371/journal.pone.0273837.
 18. Freitas ARR, Donalisio MR. Excess of mortality in adults and elderly and circulation of subtypes of influenza virus in Southern Brazil. *Front Immunol*. 2017; 8: 1903. doi: 10.3389/fimmu.2017.01903.
 19. Schuck-Paim C, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Moura FEA, Fernandes RM, et al. Were equatorial regions less affected by the 2009 influenza pandemic? The Brazilian experience. *PLOS One*. 2012; 7(8): e41918. doi: 10.1371/journal.pone.0041918.
 20. Albuquerque MV, Viana ALD, Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. *Cien Saude Colet*. 2017;22(4):1055-1064. doi: 10.1590/1413-81232017224.26862016
 21. Gomes de Macedo Bacurau A, Sato APS, Francisco PMSB. Reasons for nonadherence to vaccination for influenza among older people in Brazil. *PLOS One*. 2021; 16(11): e0259640. doi: 10.1371/journal.pone.0259640.
 22. Sambala EZ, Ndwandwe DE, Imaan LM, Wiysonge CS. Evaluation of influenza surveillance systems in sub-Saharan Africa: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9(1):e023335. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023335.
 23. Cerbino Neto J, Penna GO, Werneck GL. Regional differences in mortality associated with pandemic influenza A H1N1 in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(1):189-94. doi: 10.1590/s0102-311x2013000100021.
 24. Martins LD, da Silva I, Batista WV, Andrade M de F, Dias Freitas E, Martins JA. How socio-economic and atmospheric variables impact COVID-19 and influenza outbreaks in tropical and subtropical regions of Brazil. *Environ Res*. 2020; 191: 110184. doi: 10.1016/j.envres.2020.110184.
 25. Gentile A, Juárez MDV, Ensínck G, Lopez O, Melonari P, Fernández T, et al. Comparative Analysis of Influenza Epidemiology Before and After the COVID-19 Pandemic in Argentina (2018-2019 vs. 2022-2023). *Influenza Other Respir Viruses*. 2025 eb;19(2):e70078. doi: 10.1111/irv.70078.
 26. Almeida A, Codeço C, Luz PM. Seasonal dynamics of influenza in Brazil: The latitude effect. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1): 695. doi: 10.1186/s12879-018-3484-z.