

H1N1: perfil clínico-epidemiológico de pacientes atendidos em um hospital

H1N1: clinical and epidemiological profile of patients treated in a hospital

Ricardo Beneti¹, Luana da Silva Tonetti¹, Larissa Stelato Soares¹, Amanda Kloster Wagner¹, Jéssica Priscila Tozo¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar casos de suspeita de gripe H1N1, bem como comparar aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes com gripe H1N1 confirmada em relação àqueles não confirmados; analisar os critérios de gravidade clínica com relação à confirmação (ou não) da gripe H1N1 e seu desfecho (mortalidade); e criar um banco de dados para fins de comparação com a literatura nacional e mundial. **Métodos:** Estudo retrospectivo de coorte transversal realizado no período sazonal (outono e inverno) no ano de 2016. Foram analisados os prontuários, acessíveis e completos, de pacientes com suspeita clínica de H1N1, além daqueles com resultados definidos na sorologia. A partir dos dados coletados, foi elaborada tabela de análise epidemiológica, com informações clínicas, laboratoriais e sorológicas. **Resultados:** Destacam-se a média das faixas etárias mais acometidas de 48 anos, além dos sintomas mais comuns que foram dispneia, tosse e mialgia; as comorbidades foram hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica. **Conclusão:** Este trabalho contribuiu com a caracterização do perfil epidemiológico regional e auxiliou na definição de indicadores de diagnóstico e gravidade, além de agregar à literatura conteúdos de caráter relevante. Este estudo está registrado como CAAE 58664016.2.0000.5515 na Plataforma Brasil.

Descritores: Vírus da influenza A subtipo H1N1/diagnóstico; Vírus da influenza A; Influenza humana/prevenção & controle; Antivirais/uso terapêutico.

ABSTRACT

Objective: To evaluate cases of suspected H1N1 flu, as well as to compare epidemiological and clinical aspects of patients with confirmed H1N1 influenza to those who were not confirmed; to analyze the criteria of clinical severity regarding the confirmation (or not) of H1N1 influenza, and its outcome (mortality); and to create a database to be compared with the national and world literature. **Methods:** This is a cross-sectional retrospective cohort study, carried out in the seasonal period (fall/winter) of 2016. Accessible and complete medical records of patients with clinical suspicion of H1N1 were analyzed along with those with defined serology results. Based on the collected data, a table of epidemiological analysis was elaborated with clinical, laboratory and serological information. **Results:** The mean age of the most affected age groups was 48 years; the most common symptoms were dyspnea, cough and myalgia; and the comorbidities were systemic arterial hypertension, cardiopathies, diabetes, and chronic obstructive pulmonary disease. **Conclusion:** This work contributed to the characterization of the regional epidemiological profile, and helped in the definition of indicators of diagnosis and severity, besides adding relevant content to the literature. This study is registered as CAAE 58664016.2.0000.5515 at Plataforma Brasil.

Keywords: Influenza A virus H1N1 subtype/diagnosis; Influenza A virus; Influenza, human/prevention & control; Antiviral agents/therapeutic use.

INTRODUÇÃO

A influenza é uma infecção causada por inúmeros vírus, caracterizada por apresentar distribuição mundial, com caráter sazonal em regiões de clima temperado e persistente durante todo o ano nos trópicos.⁽¹⁾ Geral-

mente, acomete população específica, com vínculo epidemiológico em uma área restrita. No entanto, devido à sua alta capacidade de sofrer mutações e à suscetibilidade da população a uma nova variante viral, há favorecimento da disseminação da doença em nível mundial.⁽²⁾

¹ Faculdade de Medicina de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil.

Data de submissão: 20/03/2018. **Data de aceite:** 27/03/2018.

Fontes de auxílio à pesquisa: não há. **Conflito de interesse:** não há.

Autor correspondente: Larissa Stelato Soares. Rua Nicolau Nelli, 32 - Damha III

CEP: 19053-820, Presidente Prudente, SP, Brasil - Tel.: (18) 99789-8065 - E-mail: larissastelato@hotmail.com

Quanto à estrutura genética, o vírus Influenza A é constituído por oito filamentos de RNA e glicoproteínas do envelope, como a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA). Até o momento, foram identificados 18 subtipos de HA (H1 a H18) e 11 de NA (N1 a N11).⁽³⁾ Dentre todos esses, os que circulam com maior frequência na espécie humana são os subtipos sazonais H1 e H3 e as formas N1 e N2 de NA.⁽⁴⁾

Ainda em relação ao vírus influenza A, devido ao fato de possuir grande capacidade de combinações gênicas, constantemente surgem novas cepas, como ocorreu no México, no ano de 2009, com o surgimento de um novo subtipo antigênico de H1N1, distinto dos vírus influenza A humanos (H1N1) que circulam desde 1977 pelo mundo.⁽⁵⁾ Esse novo subtipo surgiu a partir de recombinação genética dos vírus suínos, aviários e humanos, adquirindo alta capacidade de disseminação na população humana, tornando-se mundialmente conhecido como “gripe suína”.⁽⁶⁾

Essa grande capacidade de disseminação do vírus justifica-se por mecanismos de transmissão diretos, por meio de gotículas expelidas a curta distância (menos de 1m), quando o indivíduo infectado fala, espirra ou tosse, e indiretos, por meio de contato das mãos com superfícies e fômites contaminados.⁽⁷⁾

Assim como nas demais doenças infectocontagiosas, na influenza H1N1 há grupos mais suscetíveis, que englobam pacientes com imunossupressão, portadores de comorbidades (sendo as mais frequentes a doença pulmonar crônica, a doença cardíaca crônica e as síndromes metabólicas), gestantes e na faixa etária <2 anos e >60 anos.⁽⁸⁾

Uma vez infectado, qualquer paciente com síndrome gripal pode desenvolver a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), sendo considerado caso suspeito o indivíduo que apresentar febre súbita $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (este é o sintoma de maior importância, que dura cerca de 3 dias), tosse, dispneia, acompanhada de odinofagia, rinorreia, cefaleia, mialgia e artralgia. Além disso, podem estar presentes sinais e sintomas como aumento da frequência respiratória ($>25\text{irpm}$), hipotensão, saturação de oxigênio $<95\%$ e agravamento do quadro em doenças de base, principalmente de origem respiratória.⁽⁹⁾ Em crianças, acrescentam-se sintomas como cianose, desidratação e inapetência, batimento de asa do nariz, tiragem intercostal, bem como manifestações gastrointestinais, sendo náusea e diarreia as mais frequentes nessa faixa etária.⁽¹⁰⁾

A partir da presença da sintomatologia descrita, a confirmação da hipótese diagnóstica de H1N1 pode ser realizada por meio de dois métodos: o teste rápido e o teste laboratorial (cultura). O teste laboratorial, pre-

nizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma reação em cadeia da polimerase em tempo real (rRT-PCR). Para compor as amostras clínicas, devem ser coletados *swabs* de nasofaringe e orofaringe e, nos casos de pacientes intubados, a coleta deve ser realizada por meio de aspirado nasotraqueal. Embora seja o método ideal, sua aplicação prática é limitada em virtude do longo tempo para retorno dos resultados.

Por outro lado, os testes rápidos proporcionam resultados mais ágeis, em cerca de 15 minutos, porém sem a mesma confiabilidade. Recentemente, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) emitiu um consultivo de saúde aos médicos alertando sobre a baixa sensibilidade desses testes rápidos e afirmando que as decisões clínicas sobre o tratamento da influenza não devem ser guiadas ou postergadas com base nos resultados, uma vez que isso poderia contribuir para o atraso do tratamento correto, sendo este um dos fatores que podem ocasionar complicações.⁽¹¹⁾

As complicações mais frequentes apresentadas pelos pacientes infectados são pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), além de insuficiências orgânicas outras, como a insuficiência renal aguda, inclusive com necessidade de hemodiálise, prolongando o tempo de internação e agregando maior mortalidade.⁽¹²⁾ No caso das gestantes, devido a uma diminuição da pressão oncótica, no terceiro trimestre de gestação, pode haver rápido desequilíbrio hemodinâmico.⁽¹³⁾

Dados do Ministério da Saúde mostraram incidência de 10.625 casos confirmados de influenza A (H1N1) no Brasil, no ano de 2016, dos quais 1.982 evoluíram para óbito, sendo as Regiões Sul e Sudeste as que concentraram os maiores números de resultados positivos.⁽¹⁴⁾

Devido a esta incidência e à taxa de mortalidade relevantes, o Ministério da Saúde padroniza e sugere a instalação de protocolos de tratamento de influenza para casos suspeitos de infecção por H1N1 (síndrome gripal) e SRAG, tendo como objetivos a orientação de conduta terapêutica, bem como as medidas de controle a serem estabelecidas, em ambientes domiciliares e instituições fechadas, além das medidas de controle de infecção hospitalar.

O presente estudo tem como objetivo avaliar casos com suspeita de gripe H1N1, abordados conforme o protocolo do Ministério da Saúde, bem como comparar aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes com gripe H1N1 confirmada em relação àqueles não confirmados; analisar os critérios de gravidade clínica com relação à confirmação (ou não) da gripe H1N1 e seu desfecho (mortalidade); e criar um banco de dados para fins de comparação com as literaturas nacional e mundial.

MÉTODOS

Este estudo tem caráter retrospectivo de coorte transversal e foi realizado utilizando os prontuários dos pacientes diagnosticados com H1N1 de um hospital universitário de referência regional no Oeste Paulista (Hospital Regional de Presidente Prudente), no estado de São Paulo, em um intervalo de 6 meses, compreendendo o período de maior impacto de sazonalidade desta patologia (outono e inverno de 2016).

Foram coletados dados de 130 pacientes notificados, no entanto, a fim de homogeneizar a amostra, foram excluídos pacientes pediátricos (menores de 18 anos) e aqueles com prontuários com informações incompletas, totalizando 86 prontuários analisados.

Os dados foram coletados dos prontuários obtidos do Serviço de Prontuário do Paciente do Hospital Regional de Presidente Prudente e do Sistema Intranet do hospital, cujo acesso foi autorizado pelo diretor da unidade. O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), protocolo CPDI 3413.

Foram incluídos pacientes notificados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Regional de Presidente Prudente com suspeita de infecção por H1N1.

A análise dos dados foi realizada por meio de uma tabela de análise epidemiológica, com dados clínicos, laboratoriais e sorológicos. Esses dados foram tabulados em planilhas do Excel, para a análise estatística descritiva, e os resultados foram apresentados em frequência relativa (%). Para o levantamento dos casos confirmados como influenza H1N1, em comparação com aqueles suspeitos e não confirmados, realizaram-se a correlação entre as variáveis estudadas, por meio do teste *t* de Student para comparar as variáveis quantitativas, e o teste qui-quadrado, para as qualitativas.

RESULTADOS

Os dados coletados foram referentes ao período de outono e inverno de 2016. Foram notificados 130 pacientes atendidos no pronto atendimento do hospital com suspeita de influenza H1N1 durante o período do estudo. Foram considerados para inclusão no estudo 86 pacientes, sendo metade homens. Apresentaram sorologia negativa para o vírus H1N1 60 pacientes, enquanto 26 tiveram resultado positivo.

Primeiramente foi realizada análise exploratória, para caracterizar clinicamente o paciente com H1N1. A tabela 1 mostra a distribuição de cada uma das variáveis quantitativas para os pacientes que tiveram sorologia positiva para H1N1. A frequência cardíaca foi a variável com maior oscilação entre os valores mínimo e máximo. Ainda, em relação à temperatura, a variação do desvio padrão foi acima da normalidade de $\pm 0,7^{\circ}\text{C}$.

De acordo com a figura 1, os pacientes da raça branca representaram 64% da amostra, seguidos por 20% pardos, 12% negros e 4% amarelos.

Conforme a figura 2, o sintoma que mais prevaleceu foi a dispneia, presente em 85% ($n=22$), seguido de tosse (81%; 21), mialgia (42%; 11), cefaleia (19%; 5), artralgia e odinofagia (8%; 2). Nenhum dos pacientes apresentou cianose, desidratação ou sintomas definidos como asma.

Com relação aos pacientes com H1N1 confirmada por sorologia positiva (26 pacientes), as comorbidades mais comuns foram a hipertensão arterial sistêmica (HAS) 38%, seguida por cardiopatia com 35%, diabetes (DM) com 19%, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com 12% e insuficiência renal crônica (IRC) com 8%. No que diz respeito aos dados laboratoriais, a contagem de plaquetas esteve reduzida em 8% ($n=2$). Em relação à contagem de leucócitos, 54% dos pacientes apresentaram resultado normal, 27% leucocitose e 19% leucopenia.

Tabela 1. Variáveis quantitativas dos pacientes com H1N1

Variável	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio Padrão
Idade, anos	20	48	52,5	75	15,5
Pressão arterial sistólica, mmHg	80	125	120	170	21,2
Pressão arterial diastólica, mmHg	60	78,5	80	120	13,1
Frequência cardíaca, bpm	65	97,6	98	156	23,1
Frequência respiratória, irpm	13	22,8	21,5	31	4,9
Temperatura, °C	35	36,9	36,7	39	0,97
Saturação de oxigênio, %	73	92,5	94,5	100	6,3

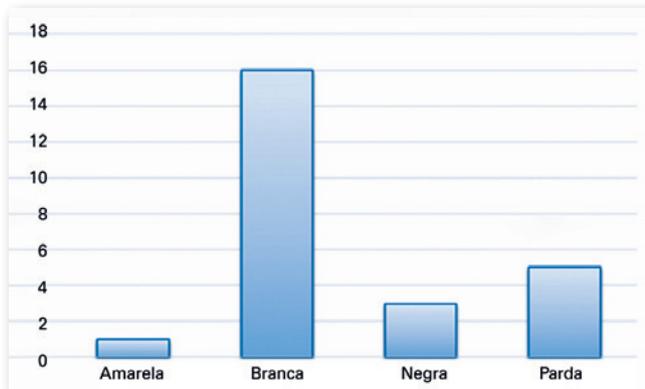


Figura 1. Pacientes com sorologia positiva para H1N1 quanto à raça.

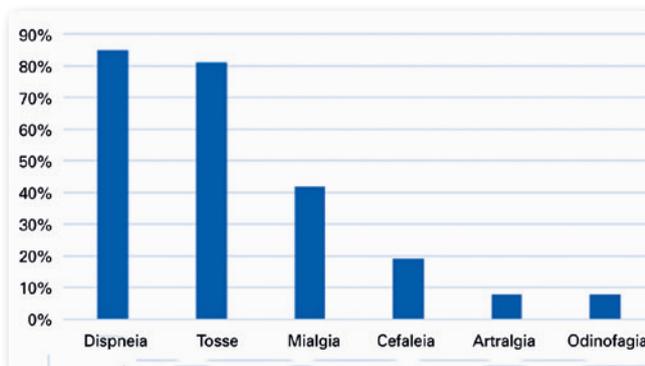


Figura 2. Sintomas apresentados pelos pacientes com sorologia positiva para H1N1.

De acordo com a análise dos exames de imagem, 12 pacientes não apresentaram alterações na radiografia de tórax, oito apresentaram lesão bilateral e cinco deles, lesão unilateral, enquanto um paciente não realizou o exame.

Quanto ao desfecho da internação, apenas cinco pacientes diagnosticados com H1N1 evoluíram para óbito (19%), enquanto 21 (81%) receberam alta hospitalar.

O próximo passo da análise dos dados foi comparar as variáveis observadas entre os pacientes que apresentaram sorologia positiva e negativa para o vírus H1N1. Não houve diferenças entre os sexos, quanto ao diagnóstico da doença.

Na tabela 2, pode-se verificar que, para nenhuma das variáveis quantitativas do estudo, a hipótese nula do teste foi rejeitada. Assim, para tais variáveis, não houve diferenças significativas entre os pacientes com suspeita clínica de H1N1, e os que, de fato, foram confirmados com o vírus por meio da sorologia.

Na tabela 3, estão apresentados os resultados do teste qui-quadrado e do teste exato de Fisher, para as variáveis que apresentaram alguma frequência menor ou igual a 5 (casos em que o teste exato de Fisher fora utilizado no lugar do teste qui-quadrado). A hipótese nula do teste, neste caso, foi a de que as frequências das variáveis observadas para as sorologias positiva e negativa do vírus H1N1 eram iguais. Observando os valores de *p*, nota-se que a única variável para qual houve diferença significativa entre os pacientes com sorologia positiva e negativa foi leucócitos, com valor de *p* de 0,01315 no teste exato de Fisher.

DISCUSSÃO

A partir da definição de casos considerados suspeitos, de acordo com o Ministério da Saúde, estabelecemos semelhanças e diferenças em relação aos critérios adotados com os apresentados pelos pacientes admitidos no hospital onde foi realizado o presente estudo.

Em relação às faixas etárias mais acometidas, no presente estudo, obtivemos média de 48 anos, divergindo do apresentado nas pesquisas de Cugini et al. e Jain et al.,^(15, 16) cujos valores encontrados foram 24,9 anos e 21 anos, respectivamente. Quanto à etnia, a raça branca predominou, assim como em outras pesquisas.^(1,8) No que se refere aos sinais vitais (pressão arterial, temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de oxigênio), os valores obtidos apresentaram-se dentro da normalidade, apesar de serem esperadas alterações nesses sinais vitais para o grupo com sorologia positiva, de acordo com a definição de casos suspeitos relatada na literatura,⁽⁹⁾ bem como em informe técnico do Ministério da Saúde de 2016.⁽¹⁴⁾

Entre as comorbidades, a hipertensão e a cardiopatia foram as que mais predominaram no paciente com sorologia positiva, discordando de Mehta et al. e Lemos et al.,^(17,18) que indicaram a prevalência de doenças pulmonares crônica.

Dentre os sinais e sintomas clínicos, os mais comuns foram dispneia 85%, tosse 81% e mialgia 42%, discordando de Golynski et al.,⁽¹⁹⁾ além de febre 97%, tosse 95% e dispneia 64%, conforme o encontrado por Cugini et al.,⁽¹⁵⁾ e tosse 97%, febre 94,1% e mialgia 77,6%.

Quanto à análise laboratorial, assim como em outro trabalho,⁽²⁰⁾ a contagem de leucócitos e plaquetas apresentou-se normal na maioria dos pacientes.

Concordando com a literatura,⁽¹⁷⁾ a radiografia de tórax mostrou normalidade em grande parte dos pacientes (46%). Do mesmo modo, quando houve alteração, a predominância foi de lesão bilateral, seguida de lesão unilateral.

Tabela 2. Teste t de Student para diferença entre as médias das variáveis quantitativas quanto à sorologia

Variável	Sorologia negativa (média)	Sorologia positivo (média)	Valor de p
Idade, anos	49,9	48	0,6175
Pressão arterial sistólica, mmHg	128,1	125	0,584
Pressão arterial diastólica, mmHg	77,2	78,5	0,716
Frequência cardíaca, bpm	102,1	97,6	0,4556
Frequência respiratória, irpm	24,4	22,8	0,3346
Temperatura, °C	37	36,9	0,5137
Saturação de oxigênio, %	90,6	92,5	0,2948

Tabela 3. Teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher para a diferença entre sorologia positiva e negativa nas variáveis qualitativas

Variável	Presente	Ausente	Valor de p	
			Qui- quadrado	Teste exato de Fisher
Sexo			1	-
Raça	Branco	Amarela, parda e negra	0,6961	0,6831
Cianose	Presente	Ausente	0,4077	0,3035
Desidratação	Presente	Ausente	0,5818	0,5476
Má perfusão	Presente	Ausente	1	1
Gestante	Sim	Não	1	1
DPOC	Presente	Ausente	1	1
Asma	Presente	Ausente	0,6025	0,5503
Diabete	Presente	Ausente	0,2872	-
HAS	Presente	Ausente	1	-
Cardiopatía	Presente	Ausente	0,6053	-
IRC	Presente	Ausente	0,7973	1
Tosse	Presente	Ausente	0,6427	-
Cefaleia	Presente	Ausente	0,8649	0,7516
Odinofagia	Presente	Ausente	0,7459	0,581
Mialgia	Presente	Ausente	0,1772	-
Artralgia	Presente	Ausente	0,7459	0,581
Dispneia	Presente	Ausente	1	1
Leucócitos	>10.000/mm ³	<10.000/mm ³	0,01702	0,01315
Plaquetas	<150.000/mm ³	>150.000/mm ³	1	1
Raio X de tórax	Bilateral	Unilateral ou sem alterações	0,7006	0,6605
Desfecho	Óbito	Alta	0,6427	0,5885
Obesidade	IMC>30	IMC<30	0,4813	0,4047

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IRC: insuficiência renal crônica; IMC: índice de massa corporal.

Em relação à evolução dos pacientes com sorologia positiva, a taxa de óbitos de 19% (n=26) foi menor que em outro estudo,⁽²¹⁾ que apresentou total de 25% (n=63), entretanto, para Cugini et al.,⁽¹⁵⁾ a mortalidade foi menos da metade 7,1% (n=85). Obviamente, deve-se considerar a variação das amostras e as características das populações avaliadas entre os estudos.

Foi realizada análise comparando pacientes com sorologia positiva e sorologia negativa. Com relação aos dados vitais, sintomatologia, comorbidades e radiografia de tórax, não houve diferenças significativas entre os

grupos, tanto a partir do teste qui-quadrado quanto o teste exato de Fisher. Já quanto o dado laboratorial de leucócitos, o teste exato de Fisher evidenciou diferença significativa entre os pacientes. Vale ressaltar que, em nossa revisão bibliográfica, não foram encontrados estudos que tenham realizado a mesma análise comparativa mencionada.

CONCLUSÃO

Dentre os casos admitidos como suspeitos de H1N1 em um hospital do interior paulista, não houve diferen-

ças significativas quanto aos aspectos clínicos e epidemiológicos apresentados na admissão entre os casos posteriormente confirmados por meio da sorologia e aqueles em que esta foi negativa. É possível que a semelhança entre as queixas clínicas de ambos os grupos (positivos e negativos) tenha relação com as divulgações midiáticas sobre os sinais e sintomas da doença, que, muitas vezes, causam alarme, levando a população a procurar os serviços de emergência.

Por outro lado, o trabalho contribui com a formação de um banco de dados relativos à influenza A H1N1, a partir da descrição das características sintomatológicas, resultado de exames laboratoriais e de imagens do paciente com sorologia positiva, permitindo o delineamento do perfil epidemiológico local e maior eficácia no processo de triagem dos pacientes, e direcionando o cuidado de forma mais objetiva. Por fim, o estudo agrega informações de caráter relevante sobre essa doença, uma vez que sua característica mutável acarreta suscetibilidade para a população a possíveis variantes virais, nem sempre seguindo os critérios diagnósticos estabelecidos.

AGRADECIMENTOS

Aos colaboradores Fábio Vallone e Suelen Umbelino da Silva, pela realização da análise estatística do presente estudo, bem como aos responsáveis pelo hospital em que o estudo foi realizado, por permitir nosso acesso a todos os dados necessários à pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Lenzi L, Mello AM, Silva LR, Grochowski MH, Pontarolo R. Influenza pandêmica A (H1N1) 2009: fatores de risco para o internamento. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):57-65.
- Kim JY. The 2009 H1N1 pandemic influenza in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(2):70-3.
- Fukasawa LO, Silva DB, Santos FC, Oba IT, Caterno-de-Araújo A, Gonçalves MG, et al. Implantação e otimização da PCR em tempo real para o diagnóstico da influenza A (H1N) pandêmica no Instituto Adolfo Lutz e perspectivas para 2010. *Rev Ins. Adolfo Lutz*. 2010;6(1):131-5.
- Silva PC. Dinâmica molecular dos vírus Influenza A (H1N1) pandêmico em cinco anos de circulação no Brasil [tese]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2015.
- Silva JK, Ribeiro MS, Silva JB, Rios MA, Guimarães CF, Souza MM. A importância do conhecimento quanto ao vírus da Influenza A (H1N1): relato de experiência. *Rev Epidemiol Control Infec [Internet]* 2016 [citado 2018 jun 21];5(4): 209-11. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/6192>
- Braga MI, Rosado V, Ferreira J, Coutinho RL, Jesus LA, Lima SS, et al. Atendimento aos pacientes suspeitos ou confirmados de infecção pelo vírus da influenza A, subtipo H1N1, no ano de 2009: experiência de um hospital universitário. *Rev Med Minas Gerais*. 2012;23(1):53-8.
- Maciel-Lima SM, Rasia JM, Bagatelli RC, Gontarski G, Colares MJ. A repercussão da gripe A (H1N1) nos jornais paranaenses. *Hist Cienc Saude-Manguinhos*. 2015;22(1):273-91.
- Rossetto EV, Luna EJ. Aspectos clínicos dos casos de influenza A(H1N1) notificados durante a pandemia no Brasil, 2009-2010. *Einstein (São Paulo)*. 2015;13(2):177-82.
- Bellei N, Melchior TB. H1N1: pandemia e perspectiva atual. *J Bras Patol Med Lab*. 2011;47(6): 611-7.
- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Características dos casos notificados de influenza A/H1N1. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(5):900-4.
- Figueiró-Filho EA, Oliveira ML, Coelho LR, Souza BA. Infecção pelo vírus H1N1 e gestação. *Femina*. 2011;39(1):169-75.
- Nardocci P, Gullo CE, Lobo SM. Pneumonia grave por vírus influenza A H1N1 e pneumonia comunitária grave: diferenças na evolução. *Rev Bras Ter*. 2013;25(2):123-9.
- Sevignana G, Soares MF, Marques GL, Freitas AK, Gentili A, Chula DC, et al. Insuficiência renal aguda em pacientes infectados pelo H1N1: correlação clínico-histológica em uma série de casos. *J Bras Nefrol*. 2013;35(3):185-90.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Influenza: monitoramento até a semana Epidemiológica 52 de 2016. Informe Epidemiológico [Internet]. 2016 [citado 2018 jan 21]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/05/Informe-Epidemiologico-Influenza-2016-SE-52.pdf>
- Cugini DM, Silva FP, Éttori H, Krumenauer MZ, Moreira ME, Paulucci RS. Perfil epidemiológico dos casos de influenza A H1N1 em Taubaté-SP. *Bol Epidemiol Paul*. 2010;7(81):17-25.
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1935-44.
- Mehta AA, Kumar VA, Nair SG, Joseph FK, Kumar G, Singh S. Clinical profile of patients admitted with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection: na experience from a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(10):2227-30.
- Lemos DR, Pires Neto R da J, Perdigão AC, Guedes IF, Araújo FM, Ferreira GE, et al. Fatores de risco associados à gravidade e óbitos por influenza durante a Pandemia de Influenza A (H1N1) 2009 em região tropical/semiárida do Brasil. *J Health Bio Sci [Internet]*. 2015 [citado 2018 dez 21];3(2):77-85. Disponível em: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/165>
- Golynski KS, Marques CM. Avaliação epidemiológica de casos de influenza A (H1N1) e o impacto da vacinação em indivíduos que residem em Curitiba-PR. *Cad Esc Saúde [Internet]*. 2015 [citado 2018 out 21];2(14):32-51. Disponível em: <http://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/2440>
- Canzi KR, Timm AV, Colacite J. Avaliação do tratamento realizado com o antiviral fosfato de oseltamivir (tamiflu®) e os exames laboratoriais de pacientes diagnosticados com gripe A subtipo H1N1 em um hospital da cidade de Toledo – Paraná, Brasil. *Acta Biomed Brasiliensia [Internet]*. 2012 [citado 2018 jun 21];3(1):35-40. Disponível em: <https://www.actabiomedica.com.br/index.php/acta/article/view/34>
- Duarte PA, Venazzi A, Youssef NC, Oliveira MC, Tannous LA, Duarte CB, et al. Pacientes com infecção por vírus A (H1N1) admitidos em unidades de terapia intensiva do Estado do Paraná, Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(3):231-6.