

Aspectos clínicos dos casos de influenza A(H1N1)pdm09 notificados durante a pandemia no Brasil, 2009-2010

Clinical aspects of influenza A(H1N1)pdm09 cases reported during the pandemic in Brazil, 2009-2010

Érika Valeska Rossetto¹, Expedito José de Albuquerque Luna¹

RESUMO

Objetivo: Descrever os aspectos clínicos dos casos de influenza A(H1N1)pdm09 no Brasil. **Métodos:** Foi desenvolvido um estudo descritivo dos casos notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2009 a 2010. **Resultados:** Obtivemos como classificação final 53.797 (56,79%) casos notificados confirmados como influenza por novo subtipo viral e 40.926 (43,21%) descartados. Febre foi o sinal mais frequente, sendo registrada em 99,74% dos casos confirmados e em 98,92% dos descartados. Entre os confirmados, a presença de comorbidades foi notificada em 32,53% dos casos confirmados e entre 38,29% dos casos descartados. A taxa de letalidade foi de 4,04%. Das 3.267 gestantes confirmadas para influenza por novo subtipo viral, 2.730 evoluíram para cura. A taxa de letalidade de gestantes foi de 6,88%. **Conclusão:** Os achados sugeriram sensibilidade do sistema de saúde para com gestantes e portadores de comorbidades, e que a qualidade do cuidado pode ter favorecido a uma menor mortalidade. Recomendamos aos profissionais de saúde que, diante de casos de influenza pandêmica que apresentem gravidade do quadro clínico, comorbidades ou que estejam gestantes, seja considerada a assistência hospitalar, pois esses fatores compõem um pior prognóstico do quadro da infecção pelo vírus pandêmico da influenza.

Descritores: Vírus da influenza A subtipo H1N1; Pandemias; Epidemiologia; Registro médico coordenado; Sinais e sintomas; Comorbidade; Brasil

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical aspects of cases of influenza A(H1N1)pdm09 in Brazil. **Methods:** A descriptive study of cases reported in *Sistema de Informação de Agravos de Notificação* (SINAN), 2009-2010. **Results:** As the final classification, we obtained

53,797 (56.79%) reported cases confirmed as a new influenza virus subtype, and 40,926 (43.21%) cases discarded. Fever was the most common sign, recorded in 99.74% of the confirmed and 98.92% of the discarded cases. Among the confirmed cases, the presence of comorbidities was reported in 32.53%, and in 38.29% of the discarded cases. The case fatality rate was 4.04%; 3,267 pregnant women were confirmed positive for influenza A new viral subtype and 2,730 of them were cured. The case fatality rate of pregnant women was 6.88%. **Conclusion:** The findings suggested concern of the health system with pregnant women, and patients with comorbidities and quality of care may have favored a lower mortality. We recommend that, when caring for patients with severe respiratory symptoms, with comorbidities, or pregnant women, health professionals should consider the need for hospital care, as these factors make up a worse prognosis of infection by the pandemic influenza virus.

Keywords: Influenza A virus, H1N1 subtype; Pandemics; Epidemiology; Medical record linkage; Signs and symptoms; Comorbidity; Brazil

INTRODUÇÃO

A influenza, ou gripe, está presente em todo o mundo, é altamente contagiosa, afeta de forma aguda o sistema respiratório e apresenta morbimortalidade agravada entre idosos, crianças, e entre os portadores de comorbidades.⁽¹⁾

Embora o quadro clínico dos casos de influenza seja inespecífico, com evolução clínica geralmente benigna e autolimitada, têm-se observado casos com acometimento pulmonar de forma grave, principalmente em grupos de risco para complicações da influenza.⁽¹⁾

¹Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo, SP Brasil.

Autor correspondente: Érika Valeska Rossetto – Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 470 – Cerqueira César – CEP: 05403-000 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 3061-7011 – E-mail: erossetto@usp.br

Data de submissão: 13/2/2015 – Data de aceite: 21/5/2015

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082015AO3331

O Ministério da Saúde iniciou no ano 2000 a implantação de um sistema de vigilância da influenza em âmbito nacional.^(2,3) Casos de influenza sazonal não são de notificação compulsória no Brasil, mas toda suspeita de surto de influenza sazonal ou influenza humana por novo subtipo deve ser notificada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e submetida ao algoritmo de decisão do Regulamento Sanitário Internacional.⁽⁴⁻⁶⁾

A pandemia gerou uma necessidade de mudança na vigilância epidemiológica da influenza, tornando-se estratégias da vigilância o monitoramento da gravidade da doença e a detecção das mudanças de virulência do vírus.^(6,7)

Na revisão de literatura sobre o assunto, não encontramos, nem em publicações governamentais e nem em publicações acadêmicas,⁽⁸⁻²⁶⁾ uma descrição consolidada dos casos de influenza A(H1N1) pandêmica de 2009 durante a pandemia no Brasil, notificados ao Ministério da Saúde e com conseqüente desconhecimento mundial.

OBJETIVO

Descrever os aspectos clínicos dos casos de influenza A(H1N1)pdm09 notificados no Brasil.

MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo descritivo, utilizando-se dados secundários, nos anos de 2009 e 2010. Os dados foram obtidos a partir da base nacional, do módulo “influenza pandêmica” do SINAN, solicitada ao Ministério da Saúde, com registros identificados nominalmente. Consideraram-se as definições de caso de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e de SRAG por influenza aquelas do Ministério da Saúde do Brasil.⁽¹⁾ Critérios para caso descartado de SRAG por influenza são: caso em que não tenha sido detectada infecção pelo vírus influenza, caso em que tenha sido diagnosticada outra doença ou casos suspeitos com vínculo epidemiológico a um caso descartado laboratorialmente.^(1,27)

Os bancos foram submetidos ao processo de verificação de duplicidade, utilizando-se o *software* RecLink III®. Para a análise descritiva, foi utilizado o *software* Epi Info versão 3.5.4.

Considerações éticas

O projeto foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa Científica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aprovado em 6 de junho de 2012, sob o parecer 34710, CAAE: 03608412.8.0000.0065.

RESULTADOS

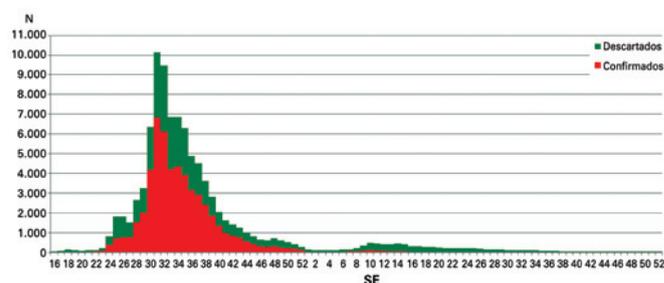
Foram identificadas e excluídas 173 (0,16%) duplicidades. Considerando os registros mantidos, foram notificados 105.054 casos suspeitos de influenza A(H1N1)pdm09. Desse total, 95.485 (90,9%) foram notificados no ano de 2009 e 9.569 (9,1%) no ano de 2010. Como classificação final, 53.797 (51,20%) dos casos notificados foram classificados como influenza por novo subtipo viral, 40.926 (39,00%) foram descartados, 3.297 (3,10%) foram causados por outro agente infeccioso e 7.034 (6,70%) não foram categorizados.

Dos casos classificados como confirmados e descartados

Obtivemos, como classificação final, 53.797 (56,79%) dos casos notificados encerrados como influenza por novo subtipo viral e 40.926 (43,21%) descartados. A incidência de influenza pandêmica na população no ano de 2009 foi de 28,03/100 mil habitantes e, em 2010, 0,51/100 mil habitantes.

Na avaliação das características epidemiológicas, entre os casos confirmados, 56,73% eram do sexo feminino e, entre os descartados, essa proporção foi de 55,48%. A média de idade dos confirmados foi de 26,31 (desvio padrão DP±18,10) anos e dos descartados, 26,47 (DP±21,63) anos. A mediana de idade para o primeiro grupo foi de 24 (intervalo: zero a 98) anos e, para o segundo grupo, 25 (intervalo: zero a 103) anos.

O registro de início dos sintomas dos primeiros casos ocorreu na semana epidemiológica (SE) 16 de 2009. A SE 31/2009 foi a semana com maior ocorrência de início de sintomas (n=10.132; 10,70%) dos casos notificados e confirmados (n=6.811; 12,66%) (Figura 1).



SE: semana epidemiológica.

Figura 1. Distribuição por semana epidemiológica de início de sintomas dos casos notificados por influenza pandêmica A(H1N1)pdm09, segundo classificação final do diagnóstico

A febre foi o sinal mais frequente, sendo registrada em 99,74% dos confirmados e 98,92% dos descartados. A tosse (99,59 e 98,05%) e a dispnéia (95,11 e 91,48%)

foram os outros sintomas mais frequentes relatados pelos confirmados e descartados, respectivamente.

Entre os confirmados, a presença de comorbidades foi notificada em 32,53% dos casos e entre 38,29% dos descartados. As comorbidades mais frequentemente relatadas pelos casos notificados foram pneumopatia crônica (27,71%), tabagismo (21,84%) e cardiopatia crônica (15,21%) (Figura 2). Outras comorbidades, além das relatadas, foram notificadas em 58,33% dos confirmados e em 59,08% dos descartados.

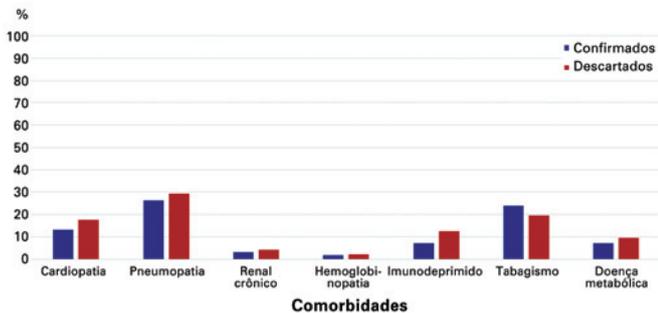


Figura 2. Distribuição de comorbidades dos casos notificados, por classificação final do diagnóstico

Entre os confirmados, 65,85% utilizaram o critério clínico-epidemiológico para a classificação final do caso e 34,15%, o laboratorial. Para o descarte dos casos, essas proporções foram 79,36 e 19,57%, respectivamente. Nos casos que evoluíram para óbito, 73,27% foram confirmados por laboratório.

Destacamos que 3,93% dos casos classificados como descartados tiveram amostras processadas por *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) com resultado positivo para influenza por novo subtipo viral. Destacamos também 21,20% de culturas negativas nos casos classificados como confirmados e 3,82% de culturas positivas entre os classificados como descartados.

Os exames de raio X de tórax apresentaram mais frequentemente infiltrado intersticial, 57,41% entre os casos confirmados e 54,23% entre os descartados, seguidos por resultado considerado normal em 23,26% dos confirmados e 18,66% dos descartados. A consolidação foi apresentada em 3.968 (9,90%) dos casos notificados, sendo em 1.533 confirmados e 2.435 descartados.

Na avaliação da evolução, 46,42% dos casos confirmados foram hospitalizados e essa proporção foi de 70,38% entre os descartados.

Na análise da evolução dos casos, 47.643 (93,77%) dos confirmados para influenza por novo subtipo viral evoluíram para cura. A taxa de letalidade (2.176/53.797) foi de 4,04%.

Das gestantes

Obtivemos como classificação final para as gestantes 3.267 (53,57%) dos casos notificados encerrados como influenza por novo subtipo viral e 2.820 (46,33%) descartados. A incidência de influenza por novo subtipo viral em gestantes em 2009 foi de 97,02/100 mil habitantes e, em 2010, 4,26/100 mil habitantes.

A média da idade dos casos confirmados foi de 25,32 (DP±6,42) anos e dos descartados, 25,89 (DP±6,42) anos. A mediana de idade para ambos os grupos foi de 25 (intervalo: 10 a 49) anos. A moda de idade para os casos confirmados foi de 21 anos e, para os descartados, 23 anos.

Na avaliação da idade gestacional, a maioria das gestantes confirmadas, 1.288 (39,42%), estava no segundo trimestre de gestação, seguida por 1.249 (38,23%) no terceiro trimestre gestacional. Entre as descartadas, 1.125 (39,89%) estavam no segundo trimestre e 1.018 (36,10%) no terceiro. A idade gestacional foi ignorada para 105 (3,21%) das gestantes confirmadas e 84 (2,98%) das descartadas.

O registro de início dos primeiros sintomas ocorreu na SE 17 de 2009. A SE 31 e 32/2009 foram as semanas com maior ocorrência de início de sintomas, sendo 538 e 418 casos notificados confirmados, e 320 e 324 descartados, respectivamente.

Tosse (99,47%), febre (99,39%) e a dispnéia (98,27%) foram os sinais e sintomas mais frequentes entre os notificados. Mialgia (68,14%), coriza (57,13%) dor de garganta (54,25%) e calafrio (53,76%) foram os outros sintomas mais referidos (Figura 3).

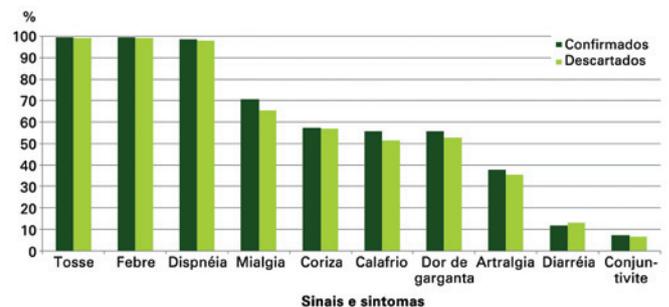


Figura 3. Proporção dos sinais e sintomas das gestantes notificadas, segundo classificação final do diagnóstico

Entre as confirmadas, a presença de comorbidades foi notificada em 35,48% dos casos e entre 39,01% dos casos descartados.

Entre as gestantes, 56,29% foram confirmadas e 25,39% descartadas por critério laboratorial. Os exames de raio X de tórax apresentaram mais frequentemente

o infiltrado intersticial, 636 (55,26%) entre as gestantes confirmadas e 592 (53,48%) entre as descartadas, seguido de resultado considerado normal em 284 (24,67%) das confirmadas e em 295 (26,65%) das descartadas. A consolidação foi apresentada em 189 (8,37%) dos casos notificados, sendo em 93 confirmados e 96 descartados.

Na avaliação da evolução, 74,55% dos casos confirmados foram hospitalizados e essa proporção foi de 76,41% entre os descartados.

Na análise da evolução dos casos, 2.730 das gestantes confirmadas para influenza por novo subtipo viral evoluíram para cura, 5 evoluíram para óbito por outras causas e 307 não possuíam essa informação preenchida. O óbito por influenza ocorreu em 225 dos casos confirmados. A taxa de letalidade (225/3.267) foi de 6,88%.

DISCUSSÃO

Como resultado do nosso estudo, encontramos que pessoas do sexo feminino, crianças e adultos jovens foram os mais frequentemente notificados e classificados como casos confirmados de influenza A(H1N1)pdm09. Estes achados reproduzem o que foi encontrado em outros estudos e refletem a composição da população brasileira.⁽²⁸⁾

Em 2010, como é de conhecimento internacional, foi realizada a campanha nacional de vacinação contra a influenza, na qual 90 milhões de pessoas foram vacinadas contra o vírus A/H1N1pdm 2009. Embora não seja o ponto focal deste estudo, pudemos observar a grande redução na incidência da doença após a referida campanha – provavelmente um impacto dessa intervenção.

A presença de febre, a tosse e a dispneia foram os sinais e sintomas mais frequentes dos casos classificados como confirmados, descartados e em gestantes do nosso estudo. As manifestações clínicas provocadas pelo vírus pandêmico da influenza são, em geral, ligeiramente mais graves que a infecção causada pelo vírus sazonal. Nas atualizações de definição de caso realizadas pelo Ministério da Saúde, o quadro de SRAG, caracterizada por febre, tosse e dispneia, foi mantido.^(1,7,27)

Então, dentre os casos classificados como confirmados para influenza pandêmica, observamos um discreto aumento na proporção de gestantes (35,48%) que apresentaram comorbidades quando comparadas a população geral (32,53%), e na letalidade entre as gestantes (6,88%), em comparação à população geral (4,04%). Isso pode ser um achado importante, que demonstra uma maior gravidade de infecção nas grávidas, ou ser um viés de captação do serviço, já que estes estavam sensíveis para a vigilância e assistência à população reconhecida como de maior risco.

Referente à presença de comorbidades, na população do nosso estudo, encontramos proporções próximas (32,53% dos confirmados, 38,29% dos descartados, 35,48% das gestantes confirmadas, 39,01% das gestantes descartadas e 58,99% dos óbitos) a de outros estudos.^(9,14,16,18,22,24,29)

Podemos observar que nossos achados, tanto de sinais e sintomas, quanto sobre as comorbidades, são semelhantes aos encontrados na literatura. Pacientes com a tríade característica de SRAG (febre, tosse e dispneia), idade menor de 2 anos ou maior de 60 anos, imunodeprimidos, portadores de doença crônica e gestantes são grupos mais vulneráveis para o agravamento do quadro da infecção pelo vírus influenza H1N1 pandêmico.^(1,7,17,27)

Com o passar da pandemia, mais casos foram classificados como confirmados por meio do critério clínico-epidemiológico, o que é esperado (e o que foi determinado) em situação de pandemia com perfil de transmissão de doença respiratória. Levantamos aqui a hipótese de um erro de classificação dos casos. Decidimos por não reclassificar os casos e analisar um novo cenário, pois essa situação reflete a realidade do sistema de informação e reforça a discussão sobre a qualidade dos dados.

Manifestações clínicas e radiológicas na infecção pelo vírus influenza não são específicas.^(8,15,18,23,29) Como mencionado, o quadro clínico é similar ao das demais infecções respiratórias, podendo ser agravado por características do agente infeccioso ou pela condição do hospedeiro, que, até então, não estavam associadas à carga viral e nem à severidade dos sintomas. O achado de infiltrado intersticial no exame de raio X não acrescenta como diagnóstico diferencial, pois o mesmo pode representar o quadro clínico de diversas moléstias, geralmente referido em processos de natureza inflamatória ou como uma resposta imunológica local exacerbada.

A taxa de letalidade encontrada em nosso estudo é condizente com as outras taxas disponibilizadas na literatura consultada para esta discussão.

As informações dos casos notificados representam apenas os casos captados pelo sistema de vigilância de doenças de notificação compulsória, sendo necessário considerar diferentes fontes de informação para monitoramento epidemiológico.

A subnotificação de casos no SINAN não deveria ocorrer, pois a influenza humana por novo subtipo viral é de notificação compulsória para fins de vigilância em saúde,⁽⁴⁾ mas, sabidamente é esta e a qualidade dos dados são as principais limitações encontradas em estudos com dados secundários.

CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico dos casos classificados como confirmados para influenza pandêmica encontrado em nosso estudo não agregou características que denotassem atenção a grupos específicos no perfil da epidemia. Embora a faixa etária dos acometidos (crianças e adultos jovens) difira parcialmente do perfil esperado para os casos de influenza sazonal (menores de 2 anos de idade e maiores de 60 anos), não foram encontradas diferenças na descrição entre casos classificados como confirmados e descartados.

Referente ao perfil epidemiológico das gestantes, os achados do nosso estudo sugeriram uma maior morbimortalidade para este grupo. A gravidade da infecção pelo vírus influenza nas gestantes pode estar relacionada com as próprias alterações que o processo gestacional desencadeia no organismo feminino, com sobrecarga dos sistemas circulatório, respiratório e imunológico. Essa população é submetida a maiores cuidados, pois rotineiramente apresenta melhor aderência aos serviços, uma vez que está inserida sistematicamente para acompanhamento de pré-natal. Desta forma, a melhor atenção do cuidado dos profissionais com as gestantes pode ter contribuído para uma maior detecção de suspeitos e confirmação diagnóstica e, conseqüentemente, a menores taxas de complicações, internações e mortalidade neste grupo.

Em nosso estudo, o perfil observado em relação ao quadro clínico de influenza pandêmica, bem como os grupos mais vulneráveis e com pior prognóstico, foi semelhante ao já descrito em outros estudos. A combinação adulto jovem-obesidade parece requerer mais atenção para evitar a evolução para quadros de maior gravidade da infecção.

A maior proporção de comorbidades registradas nos casos classificados como descartados sugeriu que a população estava informada sobre as características da sintomatologia da infecção pelo vírus pandêmico, alerta para as condições de risco e orientada para buscar pelos serviços de saúde. Sugeriu, conseqüentemente, a sensibilidade do sistema de saúde para com estes grupos de risco e que a qualidade do cuidado pode ter favorecido a uma menor mortalidade.

A investigação de exame de raios X de tórax na ficha do SINAN, apresentou resultado para a conduta clínica, e não para a vigilância epidemiológica.

Um dos destaques deste estudo foi a qualidade dos dados do SINAN, o que tornou nítida a necessidade de crítica de consistência do sistema para essa doença. Recomendamos aos profissionais de saúde que, diante de casos de influenza pandêmica que apresentem severi-

dade do quadro clínico, comorbidades ou que estejam gestantes, seja considerada a assistência hospitalar, pois estes fatores compõem um pior prognóstico do quadro da infecção pelo vírus pandêmico da influenza.

REFERÊNCIAS

1. 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].
2. Freitas MP. Estudo temporal da mortalidade de idosos por doenças respiratórias associadas à influenza no Brasil, 1996-2001 [dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2004.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. O desafio da influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil [Internet]. Bol Eletr Epid. 2004 [citado 2015 Mar 4]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_epi_ano04_n01.pdf
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 104, de 25 de janeiro de 2011. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação comp. Diário Oficial da União. Brasília (DF); 2011 jan 26; Seção 1: p.37.
5. Brasil. Congresso Nacional. Decreto Legislativo no 395, de 2009. Aprova o texto revisado do Regulamento Sanitário Internacional, acordado na 58ª Assembléia Geral da Organização Mundial de Saúde, em 23 de maio de 2005. 2a ed. Brasília, DF: Congresso Nacional; 2009.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota técnica nº3/2009 - GT-SINAN/CIEVS e COVER/CGDT/DEVEP. Notificação de Influenza no SINAN. Brasília, (DF): Ministério da Saúde; 2009.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete Permanente de Emergências em Saúde Pública. Protocolo de manejo clínico epidemiológica da Influenza. Versão II. Brasília, (DF): Ministério da Saúde; 2009.
8. Lenzi L, Mello ÂM, Silva LR, Grochoccki MH, Pantarolo R. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: risk factors for hospitalization. J Bras Pneumol. 2012;38(1): 57-65.
9. Lenzi L, Mello ÂM, Silva LR, Grochoccki MH, Pantarolo R. Manifestações clínicas, desfechos e fatores prognósticos da influenza pandêmica A (H1N1) de 2009 em crianças. Rev Paul Pediatr. 2012;30(3):346-52.
10. Melchior TB, Guatura SB, Camargo CN, Watanabe AS, Granato C, Bellei N. Casos confirmados de influenza em pacientes hospitalizados com suspeita de infecção por influenza A (H1N1) em 2010 em um hospital sentinela na cidade de São Paulo, Brasil. J Bras Pneumol. 2011;37(5):655-8.
11. Nassar Junior AP, Mocelin AO, Nunes AL, Brauer L. Apresentação clínica e evolução de pacientes com infecção por Influenza A (H1N1) que necessitaram de terapia intensiva durante a pandemia de 2009. Rev Bras Ter Intensiva. 2010;22(4):333-8.
12. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. [Characteristics of Influenza A (H1N1) notified cases]. Rev Saude Publica. 2009;43(5):900-4. Portuguese.
13. 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.
14. 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. Erratum in: Euro Surveill. 2009;14(43) pii: 19382.

15. Ribeiro SA, Brasileiro GS, Soleiman LN, Silva CC, Kavaguti CS. Síndrome respiratória aguda grave causada por influenza A (subtipo H1N1). *J Bras Pneumol*. 2010;36(3):386-9.
16. Schuelter-Trevisol F, Dutra MC, Uliano EJ, Zandomênicó J, Trevisol DJ. Perfil epidemiológico dos casos de gripe A na região sul de Santa Catarina, Brasil, na epidemia de 2009. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(1):82-6.
17. Yokota RT, Skalinski LM, Igansi CN, de Souza LR, Iser BP, Reis PO, et al. Risk factors for death from pandemic (H1N1) 2009, southern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1467-71.
18. Camargo LF, de Sandes-Freitas TV, Silva CD, Bittante CD, Ono G, Corrêa L, et al. Morbimortality of pandemic influenza A H1N1 infection in kidney transplant recipients requiring hospitalization: a comparative analysis with nonimmunocompromised patients. *Transplantation*. 2012;93(1):69-72.
19. Lenzi L, Pontarolo R. Evaluation of pregnancy as a risk factor in the outcomes of influenza A (H1N1)/2009 in women of childbearing age. *Cad Saude Publica*. 2012;28(2):395-9.
20. Abdulkader RC, Ho YL, Santos SS, Caires R, Arantes MF, Andrade L. Characteristics of acute kidney injury in patients infected with the 2009 influenza A (H1N1) virus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):1916-21.
21. Lenzi L, Wiens A, Grochocki MH, Pontarolo R. Study of the relationship between socio-demographic characteristics and new influenza A (H1N1). *Braz J Infect Dis*. 2011;15(5):457-61.
22. Souza TM, Salluh JI, Bozza FA, Mesquita M, Soares M, Motta FC, et al. H1N1pdm influenza infection in hospitalized cancer patients: clinical evolution and viral analysis. *PLoS One*. 2010;5(11):e14158.
23. Lenzi L, Wiens A, Pontarolo R. The characteristics, clinical manifestations and outcomes of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in the elderly. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(2):135-40.
24. Pires Neto Rda J, Lemos DR, Cavalcanti LP, 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.
25. Raboni SM, Stella V, Cruz CR, França JB, Moreira S, Gonçalves L, et al. Laboratory diagnosis, epidemiology, and clinical outcomes of pandemic influenza A and community respiratory viral infections in southern Brazil. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1287-93.
26. Schout D, Hajjar LA, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Caiiffa Filho HH, et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1N1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil-June-September 2009. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(10):1025-30. Review.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo de vigilância epidemiológica da influenza pandêmica (H1N1) 2009 - Notificação, Investigação e Monitoramento. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010. 1-32 p.
28. Brasil. Ministério do Orçamento Planejamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência. Brasília, DF: Ministério do Orçamento Planejamento e Gestão; 2010.
29. Del Bianco R, Santos MS, Ribeiro MC, Viso AT, Carvalho V. Clinical aspects of influenza A (H1N1) in HIV-infected individuals in São Paulo during the pandemic of 2009. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(2):170-3.