

H1N1: pandemia e perspectiva atual

Primeira submissão em 05/04/11
Última submissão em 05/04/11
Aceito para publicação em 15/06/11
Publicado em 20/12/11

H1N1: overview and perspectives

Nancy Bellei¹; Thaís Boim Melchior²

unitermos	resumo
Influenza	<p>O vírus influenza de origem suína, A/California/04/2009 (H1N1), foi inicialmente detectado no México e determinou a pandemia de influenza de 2009. Em agosto de 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o início da fase pós-pandêmica. As características dessa última pandemia foram marcadamente diferentes das anteriores. O vírus emergiu de rearranjos genéticos originários em hospedeiro mamífero não humano, demonstrou transmissibilidade interespecíes e afetou a população humana de forma diferente dos vírus pandêmicos anteriores (1918, 1957 e 1968) com maior morbidade e mortalidade em crianças e adultos jovens. Atualmente, o vírus apresenta padrão sazonal da mesma forma que o influenza A H3N2 e o influenza B, mantendo, até o momento, o mesmo perfil de patogenicidade, espectro clínico e sensibilidade a antivirais. A cepa foi incluída na vacina sazonal trivalente anual recomendada, principalmente para proteção dos grupos de risco mais vulneráveis a complicações pelas diferentes cepas de influenza.</p>
H1N1	
Pandemia	
RT-PCR	
Diagnóstico	

abstract	key words
<p><i>The swine origin influenza virus A/CALIFORNIA/04/2009 (H1N1) was first detected in Mexico and determined the 2009 influenza pandemic. In August 2010, World Health Organization (WHO) declared the beginning of the post-pandemic period. This last pandemic was distinctly different from previous ones. The virus emerged from genetic rearrangement in non-human mammalian host. Moreover, its inter-species transmission is fully reported. However, it affected human population differently from previous pandemic viruses (1918, 1957, 1968), with increased morbidity and mortality among children and young adults. Currently, the virus has a seasonal pattern in the same way as influenza A H3N2 and influenza B, maintaining the same pathogenicity profile, clinical spectrum and sensitivity to antiviral agents. The strain was included in the annual trivalent seasonal vaccine formulation, mainly for risk groups, which are more vulnerable to complications caused by different influenza strains.</i></p>	<p><i>Influenza</i> <i>H1N1</i> <i>Pandemic</i> <i>RT-PCR</i> <i>Diagnostic</i></p>

1. Pós-doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias; professora afiliada do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

2. Bacharel em Ciências Biológicas; mestra em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Fase pandêmica 2009 e fase pós-pandêmica

O novo vírus influenza A de origem suína surgiu no México no início de 2009 e se espalhou rapidamente pelo mundo, dando origem a uma pandemia em fase 6, declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de junho do mesmo ano⁽³⁴⁾. Em seu primeiro ano de circulação, esse vírus, denominado influenza A H1N1 2009, causou cerca de 12.800 óbitos no mundo, sendo que a maior taxa de mortalidade ocorreu no continente americano, com 76,9 mortes a cada 10 mil habitantes. No Brasil, 2.051 óbitos e mais de 44 mil casos da doença foram confirmados no mesmo ano e a maior incidência ocorreu nas regiões Sul e Sudeste, em crianças menores de 2 anos e adultos com idade entre 20 e 29 anos⁽²³⁾.

Em 2010, houve predomínio de óbitos na região Norte-Nordeste do país no período anterior à ampla distribuição de vacinas pelo Ministério da Saúde (MS). A notificação e a documentação dos casos incluem, desde então, apenas pacientes internados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por mais de 24 horas⁽²⁵⁾.

Paraná e São Paulo, os dois estados mais afetados durante a primeira onda de pandemia em 2009, notificaram 15-20 óbitos por influenza pandêmica no ano de 2010, a maioria deles em indivíduos entre 20 e 49 anos⁽²²⁾ e número significativamente menor de casos hospitalizados em relação com o ano anterior⁽¹³⁾. Dados do MS apontaram cobertura vacinal de mais de 80% da população de risco para gravidade por H1N1 em todo país⁽²⁴⁾.

O grupo de indivíduos de maior risco para complicações por infecção pelo vírus influenza A H1N1 2009 é semelhante ao já conhecido para o influenza sazonal e inclui crianças menores de 5 anos, crianças e adolescentes de até 18 anos recebendo tratamento com aspirina, gestantes, idosos com mais de 65 anos, imunossuprimidos e doentes crônicos (doenças pulmonares, cardiovasculares, neurológicas, metabólicas, hepáticas, hematológicas e renais)⁽¹⁴⁾. Nessa pandemia, a obesidade (índice de massa corporal [IMC] > 40) mostrou ser um fator de risco independente.

A taxa de letalidade pelo novo vírus está em torno de 0,5%, e metade dos pacientes que morreram apresentavam condições mórbidas pré-existentes. A maior parte dos óbitos ocorreu em populações mais jovens^(27, 35), enquanto a população de idosos apresentou grau de proteção com produção de anticorpos neutralizantes e reação cruzada contra a cepa pandêmica⁽¹⁴⁾.

Em 10 de agosto de 2010, a OMS anunciou o início do período pós-pandêmico do influenza A H1N1 2009.

Vigilância de influenza pandêmica

Durante o ano de 2010, o nível de atividade do vírus influenza foi menor que no ano anterior e semelhante ao observado em anos não pandêmicos.

No hemisfério Norte, durante o pico de atividade de influenza de 2010 (meses de inverno), houve predomínio do vírus pandêmico H1N1. Posteriormente, no início da nova temporada de inverno (2010/2011), notou-se um aumento nos casos de influenza no hemisfério Norte, principalmente associados aos subtipos A H3N2 e B.

No hemisfério Sul, a esperada segunda onda pandêmica se manteve em atividade baixa, com níveis proporcionalmente muito inferiores aos observados em 2009, e houve maior circulação do influenza tipo A H3N2 e influenza B⁽³¹⁾.

Os casos confirmados de influenza A H1N1 2009 apresentavam cepas antigenicamente semelhantes à cepa de influenza H1N1 utilizada para produção da vacina trivalente recomendada para distribuição a partir do outono de 2010 no hemisfério Norte⁽³¹⁾.

Nos EUA, no inverno de 2010/2011, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) identificou todos os subtipos do vírus influenza circulantes e sua predominância variou conforme a data e a região pesquisada. No início de 2011, houve aumento na circulação do vírus influenza A H1N1 2009⁽⁸⁾, enquanto no Canadá ocorreu maior circulação de A H3N2⁽¹⁰⁾.

Na Europa, nesse mesmo período, todos os países reportaram atividade baixa ou média de influenza, com predomínio de circulação do vírus influenza B, seguido pelo influenza A H1N1 2009⁽¹⁰⁾.

Até agora, o vírus A H1N1 2009 não sofreu mutações que alterassem sua letalidade e seu comportamento de resposta aos antivirais⁽²⁹⁾. Recomenda-se que o monitoramento de casos de síndrome gripal e as medidas preventivas continuem sendo realizados, principalmente nos grupos de risco⁽³³⁾.

Aspectos clínicos e laboratoriais

O vírus A H1N1 2009 é antigenicamente distinto do vírus sazonal A H3N2, que circula desde 1968, e do vírus

A H1N1 sazonal, que vem recirculando desde 1977; este último atualmente pouco detectado. O vírus de origem suína possui características patogênicas incomuns, como maior replicação no epitélio brônquico a 33°C e no tecido pulmonar (pneumócitos tipo I e tipo II) quando comparado às cepas sazonais⁽³⁵⁾. Relatos de necropsia de casos fatais apontam para pneumonia associada a dano alveolar difuso⁽²⁶⁾, bronquiolite necrotizante, áreas de hemorragia e coinfeção bacteriana, sendo esta em 25% dos pacientes⁽¹⁸⁾.

O vírus é geralmente transmitido por meio de gotículas a curta distância (< 1 m), semelhante ao influenza sazonal. Após o período de incubação de um a três dias, surgem os primeiros sintomas. O período de maior transmissibilidade ocorre nas 24 horas que antecedem o início do quadro clínico até 24 horas após a defervescência. Embora na comunidade essa regra possa ser utilizada para isolamento dos indivíduos supostamente infectados, em ambiente hospitalar ou situações especiais com o possível contato com pacientes de risco, a recomendação é o isolamento por sete dias, período em que a excreção viral diminui de forma importante⁽³⁵⁾.

A maioria dos pacientes, durante a primeira onda pandêmica, apresentou quadro típico de *influenza like illness* ou síndrome gripal, tendo febre elevada de início súbito (> 38°C), tosse, dor de garganta e rinorreia; a febre é o sintoma mais importante e dura cerca de três dias. Com a sua progressão, os sintomas respiratórios tornam-se mais evidentes e mantêm-se em geral por três a quatro dias após o desaparecimento da febre. Alguns indivíduos relataram náuseas e diarreia, sintomas mais frequentes em crianças⁽³⁵⁾.

Vários estudos observacionais demonstraram que a infecção pode causar uma ampla variedade de síndromes clínicas, desde sintomas respiratórios frustos em pacientes afebris até pneumonia viral fulminante. O quadro clínico, na maioria dos casos de influenza A H1N1 2009, é benigno e autolimitado, clinicamente moderado. No entanto, tem-se observado uma proporção de pacientes que apresentam a forma grave, com considerável acometimento pulmonar, que pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória, principalmente em grupos de risco já conhecidos para complicações por influenza sazonal⁽³⁵⁾.

Não há nenhum dado clínico ou laboratorial preditivo de má evolução nos primeiros dias da gripe pelo vírus H1N1 2009. Em estudo realizado em nosso serviço, 24% dos indivíduos adultos jovens apresentaram queixa de dispneia, a maior parte não recebeu tratamento antiviral e uma pequena proporção foi hospitalizada⁽³⁾.

As complicações descritas mais frequentemente foram pneumonia viral difusa associada a grave hipoxemia e

síndrome da angústia respiratória, exacerbação de doença pulmonar crônica, infecção bacteriana secundária, manifestações neurológicas como convulsões em crianças, miocardite, desidratação e óbito precoce ou tardio⁽³⁵⁾

Diagnóstico laboratorial

É importante comentarmos que no Brasil, país com grande diversidade climática, mesmo na vigência de períodos epidêmicos, somente 20% a 50% dos casos de síndrome gripal são laboratorialmente confirmados⁽²⁸⁾. Muitos outros vírus respiratórios circulam, sendo difícil diferenciar clinicamente qual vírus está infectando os pacientes. Portanto, outras etiologias virais, principalmente o parainfluenza vírus e o vírus sincicial respiratório, e em menor proporção, o adenovírus, podem ser responsáveis pela sintomatologia de infecção viral aguda⁽²⁾. Nesses casos, o uso dos antivirais específicos não apresentará eficácia alguma, ainda que introduzido precocemente.

Diante de caso suspeito, deve-se colher amostras de secreção respiratória. Os espécimes ideais para diagnóstico são os *swabs* nasofaríngeo, aspirado nasofaríngeo e lavado nasal, mas também são aceitáveis *swabs* nasais e/ou de garganta. O *swab* deve ser sintético (poliéster, dacron) com cabo de plástico ou alumínio. Não são recomendados *swabs* de algodão, com alginato de cálcio ou hastes de madeira. Para aqueles pacientes com infecção respiratória do trato inferior, podem ser coletados aspirados endotraqueais ou aspirados obtidos mediante broncoscopias. O tempo de sintomas deve ser questionado para a viabilidade do teste. Em geral, a recomendação da coleta é de até cinco dias do início dos sintomas para a realização da imunofluorescência, e testes rápidos em sete dias para a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Os pacientes imunodeprimidos e as crianças podem excretar vírus por períodos prolongados e, eventualmente, esses testes são positivos por períodos maiores⁽⁶⁾.

O material deve ser encaminhado em meio de transporte viral, em caso de paciente internado, para a realização de cultura nos laboratórios de referência, de acordo com as normas da vigilância do MS. As amostras para realização de imunofluorescência ou PCR podem ser encaminhadas em salina (*swabs*) ou eventualmente em tubo seco, dependendo do tipo de secreção (aspirados, lavados), e mantidas até 72 horas a 4°C, devendo ser transportadas em gelo molhado ou *kits* apropriados. Na prática, o ensaio frequentemente disponível é a imunofluorescência, realizada idealmente no mesmo dia da coleta, não devendo ser

armazenada sob refrigeração. A vantagem desse método é que o painel de monoclonais utilizado permite a identificação dos vírus influenza, parainfluenza, respiratório sincicial e adenovírus. Desde a pandemia, vários laboratórios têm realizado a técnica de *real-time* PCR, nesse caso, aplicável em amostras refrigeradas (ideal: inferior a 48 horas a 4°C) ou estocadas a -70°C.

A **Tabela 1** apresenta os principais métodos diagnósticos da infecção por influenza.

É importante ressaltar que resultados negativos não excluem a possibilidade de infecção. Nesses casos, deve-se avaliar o período da coleta em relação ao início dos sintomas, o armazenamento, o sítio anatômico da infecção no trato respiratório e o uso prévio de antivirais. Principalmente no caso da utilização de testes rápidos, o exame deve ser realizado nos primeiros cinco dias de infecção, quando a carga viral é mais elevada⁽¹⁶⁾.

Os kits comerciais de detecção de proteínas conhecidos como *point of care* são rápidos (resultado em menos de 1 hora), de fácil execução e alguns podem ser realizados por clínicos no momento do atendimento ao paciente permitindo orientar o uso de antiviral específico. Esses testes, já introduzidos no Brasil, têm custo elevado, o que limita sua utilização. O clínico deve considerar o custo/benefício do diagnóstico

específico antes de escolher o método a ser utilizado. Esses testes rápidos, embora úteis e com boa sensibilidade para influenza sazonal (50%-70%), têm sensibilidade muito baixa para o influenza H1N1 2009 (11%-70%). Assim, um teste negativo não permite afastar a suspeita diagnóstica, tomar decisões terapêuticas e/ou suspender medidas de controle de infecção⁽⁵⁾.

Vários estudos sugerem que a imunofluorescência direta apresenta melhor resultado para o diagnóstico do H1N1 2009, para indivíduos com elevados níveis de replicação viral⁽¹⁹⁾, porém, como para os testes rápidos, o diagnóstico de infecção por H1N1 2009 não poderá ser descartado somente com o resultado negativo. Em casos como esse, recomenda-se a realização do exame de transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para confirmação ou exclusão diagnóstica⁽⁴⁾.

O método de eleição para o diagnóstico do vírus H1N1 2009 é a detecção de ácido ribonucleico (RNA) viral por meio de PCR convencional ou *real-time* PCR. Este último, padronizado pelo Center for Diseases Control and Prevention (CDC) e disponível em kits comerciais, permite avaliar a presença de vírus influenza A e diferenciar a presença do vírus sazonal H3N2, por exemplo, do vírus H1N1 de origem suína. A técnica está disponível em laboratórios de referência ou serviços universitários e laboratórios privados dos grandes centros.

Tabela 1 Métodos diagnósticos para detecção de influenza

Procedimento	Tipo de vírus influenza detectado	Amostras aceitáveis	Tempo de teste
Cultura viral	A e B	Swab nasal, aspirado nasofaríngeo, aspirado/lavado nasal, swab de garganta, lavado broncoalveolar	3 a 15 dias ^a
Imunofluorescência (marcação de anticorpos por fluorescência direta ou indireta)	A e B	Swab nasal, aspirado nasofaríngeo, aspirado/lavado nasal, swab de garganta	2 a 4 horas
RT-PCR	A e B	Swab nasal, aspirado nasofaríngeo, aspirado/lavado nasal, swab de garganta, lavado broncoalveolar, escarro	2 a 4 horas
Sorologia ^b	A e B	Amostras pareadas de soro em fase aguda e crônica	2 semanas ou mais
Testes rápidos	Depende do teste utilizado	Depende do teste utilizado; geralmente swab nasal	10 a 15 minutos

RT-PCR: transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase.

^a cultura por shell vial. Se disponível, pode reduzir o tempo do resultado para dois dias.

^b a sorologia não é recomendada para testes diagnósticos de rotina, apenas para pesquisa ou investigações soropidemiológicas, e não produz testes a tempo para auxiliar na decisão clínica. Um título de anticorpos quatro vezes maior ou mais em amostras da fase aguda (coletada durante a primeira semana da doença) comparado a amostras de fase crônica (coletada de duas a quatro semanas depois da amostra de fase aguda) é um indicativo de infecção recente.

Tratamento

De acordo com as recomendações internacionais, o tratamento antiviral é recomendado, o mais precocemente possível, para qualquer paciente com quadro suspeito ou confirmado de infecção por H1N1 2009 que apresente doença grave, complicada ou em progressão. Também devem ser tratados todos aqueles indivíduos anteriormente listados como pertencentes ao grupo de maior risco para complicação por influenza, inclusive as gestantes e mulheres no puerpério (até duas semanas). O maior benefício do tratamento é alcançado se utilizado em até 48 horas após o início dos sintomas, mas em pacientes graves, hospitalizados, do grupo de risco e naqueles com sinais de progressão para a doença o tratamento deve ser iniciado mesmo depois desse período⁽⁹⁾.

A **Tabela 2** apresenta as doses normalmente utilizadas para tratamento de influenza.

Imunização

A vacina recomendada para o ano de 2011 é trivalente, composta por três variantes virais, diferente da vacina monovalente que contém apenas a cepa A/California/07/2009 (H1N1), aplicada no Brasil na temporada de 2010⁽¹²⁾.

A OMS recomenda que a vacina usada nas próximas temporadas no hemisfério Sul (2011) siga a mesma recomendação dada ao hemisfério Norte no inverno de 2010 e contenha os seguintes tipos de cepa viral:

- similar a do vírus influenza A/California/07/2009 (H1N1);
- similar a do vírus influenza A/Perth/16/2009 (H3N2);
- similar a do vírus influenza B/Brisbane/60/2008⁽³²⁾.

Essa composição já foi aprovada para utilização no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁽¹⁾.

Segundo o CDC, toda população mundial a partir de 6 meses de idade deve ser vacinada assim que a vacina estiver disponível em seu país⁽⁷⁾. Crianças que não completaram 6 meses e são muito jovens para serem vacinadas devem ter seus cuidadores vacinados para evitar a transmissão da doença. Além disso, a vacinação da mãe durante a gestação protege tanto ela quanto o bebê, até que ele complete 6 meses⁽¹⁵⁾.

Apenas uma dose da vacina é necessária para todos os grupos, exceto para crianças entre 6 meses e 8 anos que nunca foram vacinadas para a gripe sazonal. A recomendação do CDC é que essas crianças recebam duas doses da vacina em um intervalo de 4 semanas⁽¹¹⁾.

É importante também que os profissionais de saúde e os doentes crônicos do grupo de risco para o desenvolvimento de gripe grave, como doentes cardíacos, pulmonares, renais, hepáticos, neurológicos, hematológicos e imunossuprimidos, sejam vacinados⁽¹⁵⁾.

No Brasil, neste ano de 2011, foram vacinados gratuitamente pelo MS, idosos, gestantes, crianças menores de 2 anos, doentes crônicos e profissionais de saúde⁽²⁰⁾.

Tabela 2 Recomendações para tratamento com oseltamivir

OSELTAMIVIR		
Crianças < 1 ano	Idade	Tratamento – recomendado por 5 dias
Apresentação: suspensão oral	< 3 meses	12 mg, 2 vezes diariamente
	3-5 meses	20 mg, 2 vezes diariamente
	6-11 meses	25 mg, 2 vezes diariamente
Adultos e crianças > 1 ano	Peso	Tratamento
Crianças (12 meses ou mais) Apresentação: suspensão oral	≤ 15 kg	60 mg ao dia, divididas em 2 doses
	15-23 kg	90 mg ao dia, divididas em 2 doses
	24-40 kg	120 mg ao dia, divididas em 2 doses
	> 40 kg	150 mg ao dia, divididas em 2 doses
Adultos > 13 anos	–	1 cápsula de 75 mg, 2 vezes ao dia, por 5 dias
Apresentação: cápsula		

Doses mais elevadas de 150 mg duas vezes ao dia e com duração superior a cinco dias têm sido utilizadas em pacientes com pneumonia ou evidência de progressão clínica⁽³⁵⁾.

A maioria das pessoas não apresenta eventos adversos importantes decorrentes da vacinação para influenza. A vacina é composta pelo vírus inativado, assim, não é possível desenvolver a doença, porém podem ocorrer alguns efeitos colaterais leves, como dor, vermelhidão e inchaço no local de aplicação, febre baixa e náusea. Os sintomas começam logo após a aplicação e duram de um a dois dias. Também pode causar reação alérgica grave em pessoas alérgicas a algum dos seus componentes⁽¹¹⁾. A síndrome de Guillain-Barré é rara e pode ocorrer independente da vacinação⁽¹¹⁾. Na China, durante o período de vacinação de setembro de 2009 a março de 2010, foram reportados 11 casos da síndrome, uma taxa de 0,1 para cada 1 milhão de doses, taxa menor que a basal no país⁽¹⁷⁾.

O vírus influenza H1N1 2009 sofreu mutações ao longo de 2010, porém a análise antigênica desses novos vírus não é suficientemente diferente do vírus A/Califórnia/7/2009⁽³⁰⁾, indicado para a composição da vacina, ou seja, títulos protetores contra o vírus vacinal poderão apresentar resposta cruzada ao vírus H1N1 2009 selvagem.

Perspectivas

Atualmente, o vírus influenza H1N1 2009 apresenta padrão sazonal, ou seja, mostra impacto variável em regiões diferentes, muitas vezes subdetectado em relação aos demais vírus influenza circulantes, como A H3N2 e influenza B. O padrão patogênico é semelhante, apesar de algumas mutações já terem sido detectadas sem alterações no impacto clínico até o momento. Apesar da aparente estabilidade, esse vírus é resultante de rearranjos genéticos e é extremamente transmissível, inclusive em outras espécies animais⁽²¹⁾. É fundamental a vigilância clínica e laboratorial, tendo em vista a possibilidade de futuros rearranjos e recombinações. Hoje em dia, além de cepas humanas de H1N1 e H3N2, circulam na Ásia, em criações de aves, cepas H5N1 da gripe aviária. Assim, o risco da emergência de novo vírus influenza em humano com maior patogenicidade é extremamente elevado devido à vulnerabilidade genética dos vírus influenza. Paralelamente, a capacidade de produção de vacinas em larga escala e a curto prazo foi amplificada após a eclosão da pandemia, e a experiência acumulada contribuirá para futuras intervenções em novos agravos determinados pela dinâmica do vírus influenza na espécie humana.

Referências

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Agência define composição da vacina para gripe sazonal de 2011*. 2010. Disponível em: <<http://anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
2. BELLEI, N. *et al.* Acute respiratory infection and influenza-like illness viral etiologies in Brazilian adults. *J Med Virol*, v. 80, n. 10, p. 1824-7, 2008.
3. CABEÇA, T. K. *et al.* *Clinical characteristics of 2009 H1N1 patients at a tertiary hospital in São Paulo, Brazil*. In: 7º CONGRESSO PAULISTA DE INFECTOLOGIA, 2010, São Paulo. [Meio digital].
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1)*. 2009. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-2009_20090430.pdf>. Acesso em: 1 abr. 2011.
5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus – United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, v. 58, n. 30, p. 826-9, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661856>>. Acesso em: 1 abr. 2011.
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients – Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, v. 58, n. 32, p. 893-6, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875682>>. Acesso em: 1 abr. 2011.
7. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *2009 H1N1 flu*. 2010. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/h1n1flu/>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
8. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *FluView 2010-2011 influenza season – week 7 ending February 19, 2011*. 2011. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/flu/weekly/>>. Acesso em: 28 fev. 2011.
9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Interim guidance on the use of influenza antiviral agents during the 2010-2011 influenza season*. 2011. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/guidance/>>. Acesso em: 1 abr. 2011.
10. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Seasonal flu: international situation update. Global flu activity update – reporting week 11: March 14, 2011– March 20, 2011*. 2011. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/flu/international/activity.htm>>. Acesso em: 1 abr. 2011.

11. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Seasonal influenza (flu) – preventing seasonal flu with vaccination*. 2010. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/index.htm>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
12. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Campanha nacional de vacinação: vacina contra influenza A (H1N1) – vacine-se. *Informe técnico*, v. 1, n. 1, p. 1-14, 2010.
13. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Fase pós-pandêmica – Atualização. *Informe técnico: influenza pandêmica H1N1 2009*, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2011.
14. CHANG, L. Y. *et al.* Novel swine-origin influenza virus A (H1N1): the first pandemic of the 21st century. *J Formos Med Assoc*, v. 108, n. 7, p. 526-32, 2009.
15. FLU.GOV. *Vaccination*. 2010. Disponível em: <<http://www.flu.gov/individualfamily/vaccination/index.html>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
16. HURT, A. C. *et al.* Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol*, v. 39, n. 2, p. 132-5, 2007.
17. LIANG, X. F. *et al.* Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med*, v. 364, n. 7, p. 638-47, 2011.
18. MAUAD, T. *et al.* Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 181, n. 1, p. 72-9, 2010.
19. POLLOCK, N. R. *et al.* Ruling out novel H1N1 influenza virus infection with direct fluorescent antigen testing. *Clin Infect Dis*, v. 49, n. 6, p. e66-8, 2009.
20. PORTAL DA SAÚDE. SUS. *Ministério anuncia estratégia de vacinação contra a gripe*. 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=1498&CO_NOTICIA=12304>. Acesso em: 1 abr. 2011.
21. SCHRENZEL, M. D. *et al.* Letter: pandemic (H1N1) 2009 virus in 3 wildlife species, San Diego, California, USA. *Emerg Infect Dis*, v. 17, n. 4, p. 747-9, 2011.
22. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ. Situação epidemiológica no Paraná conforme dados oficiais da Secretaria de Estado da Saúde no ano de 2010. *Boletim Epidemiológico*, v. 12, n. 1, p. 1-3, 2010.
23. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. *Boletim Eletrônico Epidemiológico*, v. 10, n. 1, p. 1-21, 2010.
24. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – monitoramento da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em hospitalizados. *Informe Técnico Quinzenal de Influenza*, v. 6, n. 1, p. 1-6, 2010.
25. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Influenza pandêmica (H1N1) 2009 – monitoramento da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em hospitalizados. *Informe Técnico Quinzenal de Influenza*, v. 9, n. 1, p. 1-6, 2010.
26. SHIEH, W. J. *et al.* 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol*, v. 177, n. 1, p. 166-75, 2010.
27. VAILLANT, L. *et al.* Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill*, v. 14, n. 33, p. pii=19309, 2009.
28. WATANABE, A. *et al.* Respiratory virus infections among hospitalized patients with suspected influenza A H1N1 2009 virus during the first pandemic wave in Brazil. *Braz J Infect Dis*, v. 15, n. 3, 2011.
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *H1N1 in post-pandemic period – director-generals opening statement at virtual press conference*. 2010. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html>. Acesso em: 9 set. 2010.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Influenza – update 120*. 2010. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/2010_11_08_GIP_surveillance/en/index.html>. Acesso em: 13 dez. 2010.
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Influenza – update 124*. 2010. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/2010_12_30_GIP_surveillance/en/index.html>. Acesso em: 5 jan. 2011.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011 southern hemisphere influenza season*. 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2011south/en/index.html>>. Acesso em: 16 dez. 2010.
33. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Who recommendations for the post-pandemic period – pandemic (H1N1) 2009 briefing note 23*. 2010. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100810/en/index.html>. Acesso em: 9 set. 2010.
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World now at the start of 2009 influenza pandemic*. 2009. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/>. Acesso em: 2 mar. 2011.
35. WRITING COMMITTEE of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. *et al.* Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*, v. 362, n. 18, p. 1708-19, 2010.

Endereço para correspondência

Nancy Cristina Junqueira Bellei
 Rua Pedro de Toledo, 781, 15º andar
 Vila Clementino
 CEP: 04039-032 – São Paulo-SP
 Tel.: (11) 5081-5394
 e-mail: nbellei@uol.com.br