

Gripe num hospital central no pico epidémico de 2018

Flu at a central hospital in the 2018 epidemic peak

César Ricardo Coimbra de Matos¹, Rui Marques²,

Sara Brandão Machado³, Diana Pinho dos Santos⁴

Matos CRC, Marques R, Machado SB, Santos DP. Gripe num hospital central no pico epidémico de 2018 / *Flu at a central hospital in the 2018 epidemic peak*. Rev Med (São Paulo). 2020 jan.-fev.;99(1):8-15.

RESUMO: *Introdução:* A gripe constitui uma ameaça global para a saúde pública agravada pelo aumento da esperança de vida. É responsável por inúmeras hospitalizações, mortes e gastos no setor da saúde todos os anos. *Objetivos:* Caracterizar e determinar o perfil analítico da amostra com diagnóstico de gripe num Hospital Central, durante o mês de janeiro de 2018. Analisaram-se as seguintes variáveis: idade, género, diagnóstico na alta, tempo de internamento e alterações analíticas. *Material e métodos:* Estudo observacional, retrospectivo, com recolha de informação do processo clínico (ALERT e SClínico) e tratamento de dados em Microsoft Excel®. Foram selecionados 131 pacientes como Kit Xpert FLU (GeneXpert®) positivo com idade ≥18 anos. *Resultados:* 58,8% dos pacientes pertenciam ao sexo feminino e a média de idades foi de 67,1 anos. 20,6% eram Gripe do tipo A, destes 9% são H1N1 e 79,4% Gripe do tipo B. A nível analítico: 63,6% dos doentes não apresentavam alterações dos leucócitos na admissão (mas destes 62,8% apresentavam neutrofilia e 65,1% linfopenias relativas) e 46,5% trombocitopenia. *Discussão:* O presente estudo permitiu também avaliar a abordagem diagnóstica da gripe e estabelecer um perfil analítico de suspeição do doente com gripe. *Conclusão:* O perfil analítico permite juntamente com a clínica, uma orientação de suspeição para gestão dos recursos de diagnósticos virológico rápido, importante para o início de terapia antiviral, implementação de medidas de controle de infeção e prevenção para pacientes com gripe. A positividade implicou um elevado número de internamentos em isolamento que merecem reflexão da gestão hospitalar, clínica e económica.

Descritores: Vírus da influenza A Subtipo H1N1; Vírus da influenza A; Vírus da influenza B; Epidemias; Portugal/epidemiologia.

ABSTRACT: *Introduction:* Influenza constitutes a global threat to public health aggravated by increased life expectancy. It is responsible for countless hospitalizations, deaths and expenditures in the health sector every year. *Objectives:* To characterize and determine the analytical profile of the sample diagnosed with influenza in a Central Hospital during the month of January, 2018. The following variables were analyzed: age, gender, discharge diagnosis, hospitalization time and analytical alterations. *Material and methods:* Retrospective observational study with clinical data collection (ALERT and SClínico) and data processing in Microsoft Excel®. A total of 131 patients were selected as a positive Xpert FLU Kit (GeneXpert®) aged ≥18 years. *Results:* 58.8% of the patients were female and the mean age was 67.1 years. 20.6% were type A flu, of which 9% were H1N1 and 79.4% were type B flu. At the analytical level: 63.6% of the patients had no changes in leukocytes at admission (of these 62.8% they had neutrophilia and 65.1% relative lymphopenia) and 46.5% thrombocytopenia. *Discussion:* The present study also allowed to evaluate the diagnostic approach to influenza and establish an analytical profile of the suspicion of the patient with influenza. *Conclusion:* The analytical profile allows, together with the clinic, a suspicious orientation for the management of rapid virological diagnostic resources, important for the initiation of antiviral therapy, implementation of infection control and prevention measures for flu patients. Positivity implied a high number of hospitalizations in isolation that merited reflection on hospital, clinical and economic management.

Keywords: Influenza A virus, H1N1 Subtype; Influenza A virus; Influenza B virus; Epidemics; Portugal/epidemiology.

1. UCSP Azeitão - Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados Azeitão, Portugal. <https://orcid.org/0000-0003-4539-9505>. Email: cesar.matos84@gmail.com.

2. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu, Portugal. <https://orcid.org/0000-0001-7012-3928>. Email: ruijm2@gmail.com.

3. Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal. <https://orcid.org/0000-0001-9258-8507>. Email: sarabranmac@gmail.com.

4. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu, Portugal. <https://orcid.org/0000-0001-6584-8131>. Email: di.pinhosantos@gmail.com.

Endereço para correspondência: César Ricardo Coimbra de Matos. Serviço de Medicina C. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Av. do Rei D. Duarte. 3504-509 - Viseu, Portugal.

INTRODUÇÃO

A gripe é uma doença respiratória aguda contagiosa provocada pela infeção primária causada pelo vírus Influenza (VI)¹.

O agente etiológico da gripe é o *Myxovirus influenzae*, também denominado vírus *Influenza* e pertence à família Orthomyxoviridae, género Influenzavirus².

A família Orthomyxoviridae é dividida em cinco géneros: os vírus Influenza A, B, C, Isavirus e Thogotovirus².

A primeira epidemia global que se enquadra na descrição da gripe ocorreu em 1580. Pelo menos quatro pandemias de gripe ocorreram no século XIX e três ocorreram no século XX^{3,4}. A primeira pandemia do século XXI ocorreu em 2009-2010, pelo o vírus *Influenza A* (H1N1) pdm09) que é agora um vírus da gripe sazonal que co circula com outros vírus sazonais (vírus influenza A (H3N2) e influenza B)^{5,6}.

Em Portugal durante a época de gripe 2016/2017 o número de óbitos por “todas as causas” entre a semana 51 de 2016 e a semana 5 de 2017, estimou-se um excesso de 4.467 óbitos em relação ao esperado (taxa de 43 óbitos por cada 100.000 habitantes e a um excesso relativo de 27%)⁷.

Os vírus *Influenza* (VI) são vírus respiratórios com imensa capacidade de mutação, criando novos vírus com material genético diferente do que lhes deu origem. Pequenas mutações antigénicas (*drift*) geram novos serótipos (estirpes), os quais podem ser responsáveis por surtos⁸. Já os shifts antigénicos só envolvem o tipo A. São processos raros, mas mais profundos, que fazem emergir um subtipo novo que nos anos anteriores não tinha circulado⁹.

Os VI são partículas envelopadas de RNA de cadeia simples segmentada e polaridade negativa existindo diferenças substanciais entre os tipos de vírus, no que concerne à organização genética, estrutura proteica, hospedeiro, para além de características relacionadas com a sintomatologia e epidemiologia. Os vírus subdividem-se com base nas diferenças antigénicas da nucleoproteína (NP) e da proteína de matriz (M1) nos vírus A, B e C, sendo que apenas os vírus A e B têm relevância clínica em humanos¹⁰⁻¹².

O Vírus *Influenza A* (VIA), foi isolado em 1933 por Wilson Smith, sendo um vírus geneticamente distinto e apresenta variáveis que partilha com vários hospedeiros, incluindo aves domésticas, suínos e humanos. A presença inter-espécie e a propagação viral intercontinental tornam a ecologia do VIA mais complexa. De acordo com o Centro Nacional de Imunização e Doenças Respiratórias dos Estados Unidos da América, o VIA é classificado em subtipos com base em duas proteínas na superfície do vírus: a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N). Existem 18 subtipos diferentes de hemaglutinina (H1-H18) e 11

subtipos de neuraminidase (N1-N11)^{5,8,13}.

A Gripe do tipo A pode ser causada pelos subtipos: H1N1, H1N2, H2N3, H3N1 e H3N2. Os subtipos (H1N1 e H3N2) são as estirpes mais comuns em todo o mundo^{5,8,13}.

O vírus da gripe A(H1N1) pdm09, responsável pela pandemia de 2009, continha uma combinação de segmentos de genes que não tinham sido previamente descritos em animais ou seres humanos. O gene da hemaglutinação (HA) do vírus H1N1, evoluiu a partir do vírus H1N1 da gripe pandémica de origem aviária de 1918, que se pensa ter infetado populações humanas e suínas ao mesmo tempo, mas evoluiu para linhagens distintas em porcos e em seres humanos^{5,13,14}.

O Vírus *Influenza B* (VIB) foi isolado em 1939 por Francis, estando dividido em duas linhagens: Victoria e Yamagata e é conhecido apenas por infetar humanos e focas, o que condiciona uma falta relativa de modelos animais para estudar a infeção por VIB, em contraste com o VIA. As duas linhagens são semelhantes e suas proteínas hemaglutininas mostram aproximadamente 96% de homologia. Para a preparação do componente do VIB da vacina trivalente inativada ou adaptada ao frio, é selecionado um vírus Victoria ou Yamagata. Os vírus das duas linhagens de vírus da gripe B são antigénicamente distintos, dificultando a preparação da vacina, pois os vírus de ambas as linhagens podem circular numa determinada estação, e por vezes até co circulam no mesmo surto. Tal como, as alterações do VIA também poderão dificultar a preparação da vacina^{5,15,16}.

O vírus *Influenza C* (VIC) foi isolado por Taylor em 1950, sendo mais estável e, portanto, menos frequentemente envolvido em epidemias. Infeta os seres humanos e porcos, mas não infeta aves. Há registos de transmissões entre porcos e humanos no passado. Devido à faixa de hospedeiro limitada e falta de diversidade genética na gripe C esta forma de gripe não causa pandemias em seres humanos^{5,13,14}.

Em Portugal a Direção-Geral da Saúde (DGS) informou que foram administradas, desde o início de outubro de 2017, mais de 1,3 milhões de vacinas gratuitas contra a gripe no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Assim, foram vacinadas gratuitamente mais 255 mil pessoas que em 2015/2016 e mais 170 mil pessoas que em 2016/2017¹⁷.

De acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) as vacinas trivalentes contra a gripe na época 2017-2018, no Hemisfério Norte, incluem: uma estirpe viral A(H1N1)pdm09 idêntica a A/Michigan/45/2015, uma estirpe viral A(H3N2) idêntica a A/Hong Kong/4801/2014 e uma estirpe viral B (linhagem Victoria) idêntica a B/Brisbane/60/2008¹⁸.

Salienta-se que na presente época, o vírus da gripe do tipo B da linhagem Yamagata foi o predominante¹⁹. A estirpe circulante Yamagata não teve correspondência com a estirpe presente na vacina para a época correspondente.

As diretrizes do CDC afirmam que, quando indicado, o tratamento antivirico deve ser iniciado assim que possível após o início da doença, idealmente nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas²⁰.

A vacina é a melhor estratégia disponível para a prevenção da gripe e das suas consequências, proporcionando um impacto indireto na diminuição do absentismo laboral e dos gastos inerentes ao tratamento de infecções secundárias, internamentos hospitalares e da mortalidade evitável. Anualmente, em período epidémico do *Influenza*, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a epidemia- anual, resulta em 1 mil milhões de casos de *Influenza* no mundo, e aproximadamente 250.000 a 500.000 mortes²¹⁻²³.

O kit Xpert FLU é um sistema de amplificação de ácido nucleico de próxima geração que fornece uma deteção de PCR multiplexada dos vírus influenza A, influenza A 2009 H1N1 e influenza B em aproximadamente 70 min com tempo mínimo de uso. O Xpert FLU o teste apresenta uma sensibilidade (Se) e especificidade (Sp) respetivamente de 100% para a deteção do vírus influenza A (Gripe do tipo A), 98,4% e 100% para a deteção de H1N1-2009 e 80,77% e 100% para a deteção de Gripe do tipo B²⁴.

Em Portugal, o Programa Nacional de Vigilância da atividade gripal realiza-se desde 1990, com componente clínica e laboratorial. Todas as semanas o INSA (Instituto Ricardo Jorge) divulga um boletim com informação relevante sobre o assunto; e envia essa informação também para o European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) que a publica e divulga juntamente com outros países. Este sistema de vigilância, português, é muito conceituado entre os Estados Membros.

OBJETIVOS

Caracterizar e determinar o perfil analítico da população com diagnóstico de gripe num Hospital Central, no período compreendido entre 1 e 31 de janeiro de 2018.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional, retrospectivo, com recolha de informação disponível no processo clínico (ALERT® e SClínico®) e tratamento de dados em Microsoft Excel®.

Foram incluídos todos os pacientes que realizam o kit Xpert FLU (GeneXpert®), sendo selecionados aqueles com idade ≥ 18 anos com resultado positivo.

Caracterizaram-se as seguintes variáveis disponíveis no processo clínico: idade, género, diagnóstico na alta clínica e tempo de internamento em ambos os grupos e na subpopulação que apresentou resultado positivo caracterizaram-se as alterações analíticas (leucograma, plaquetas, procalcitonina, proteína C reativa – pCr).

RESULTADOS

De um total de 406 pacientes que realizam o kit Xpert FLU (GeneXpert®), foram selecionados 301 com idade ≥ 18 anos, dos quais 131 apresentavam resultado positivo.

A amostra com kits Xpert FLU positivos (n=131), 58,8% (n=77) dos pacientes pertenciam ao sexo feminino e apresentaram uma média de idades de 67,1 anos ($\pm 18,5$) (Gráfico 1).

A maioria dos kits Xpert FLU positivos na amostra com, foi realizada em contexto de urgência (84,7%) (Gráfico 2)

Gráfico 1 – Distribuição etária da amostra com kits Xpert FLU positivos (n=131)

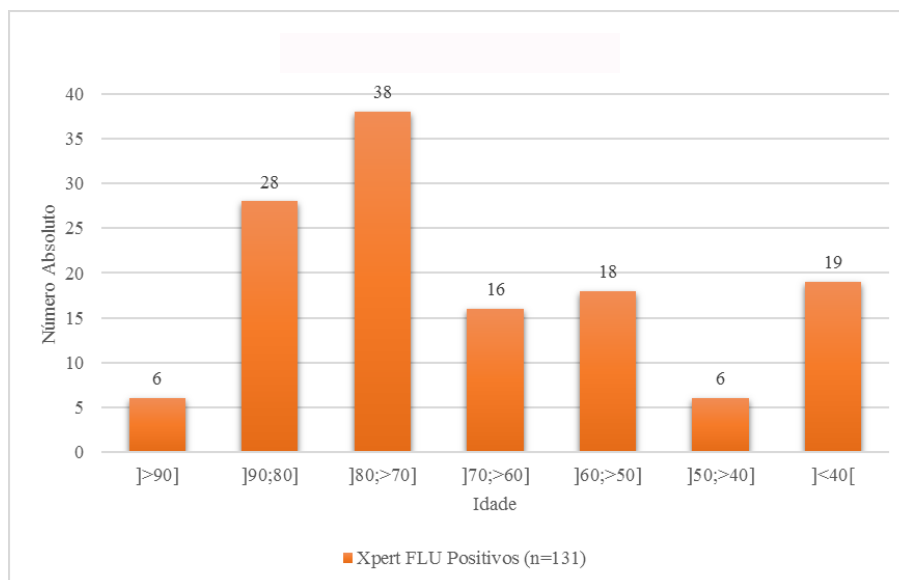
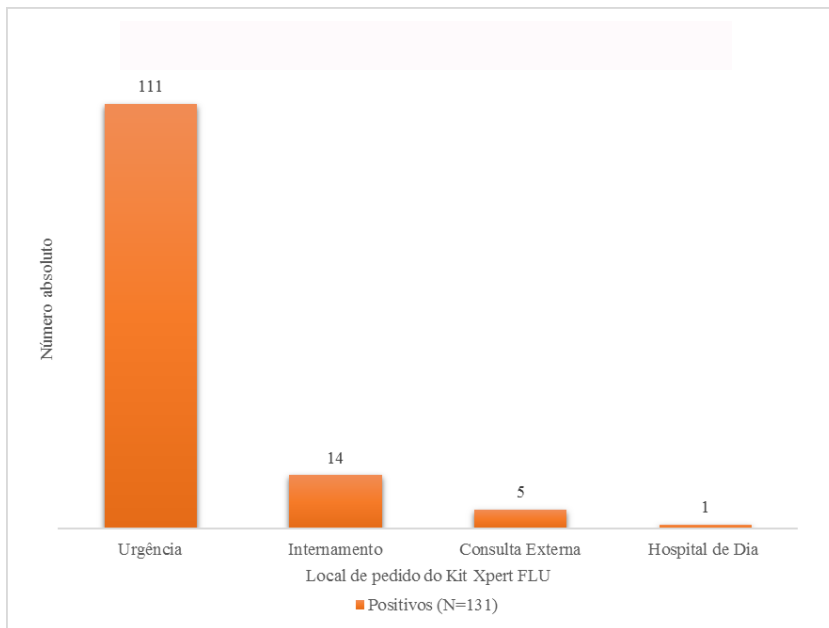


Gráfico 2 – Localização dos pedidos de kits Xpert FLU



Da amostra com Gripe (n=131): 20.6% Gripe do tipo A (n=27), destes 9% são H1N1 (n=12) e 79,4% Gripe do tipo B (n=104) (Gráfico 3).

Os diagnósticos associados na amostra com kits Xpert FLU positivos foram a insuficiência cardíaca (n=15) e a pneumonia adquirida na comunidade (n=10) (Gráfico 4).

Gráfico 3 – Diagnósticos de gripe

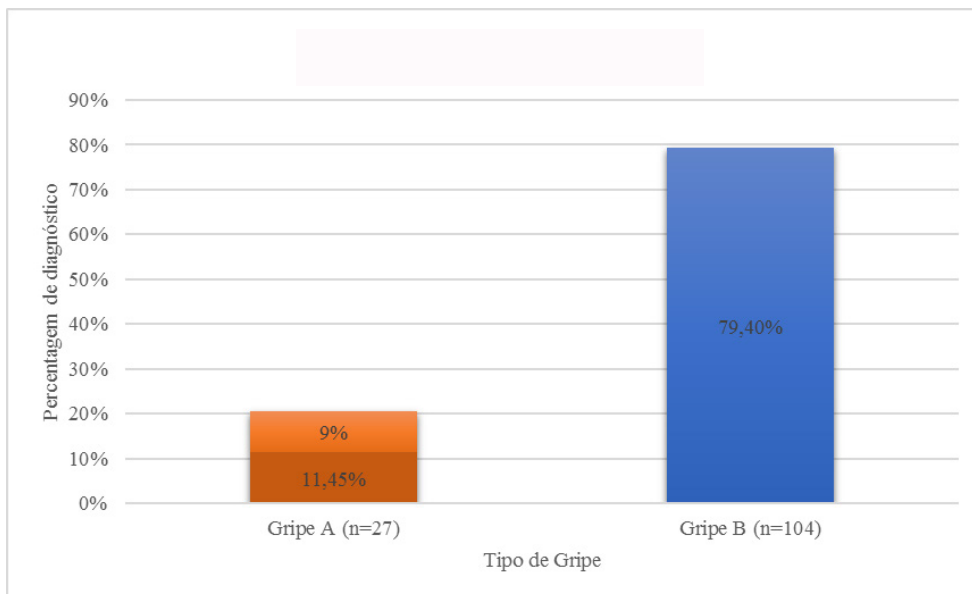
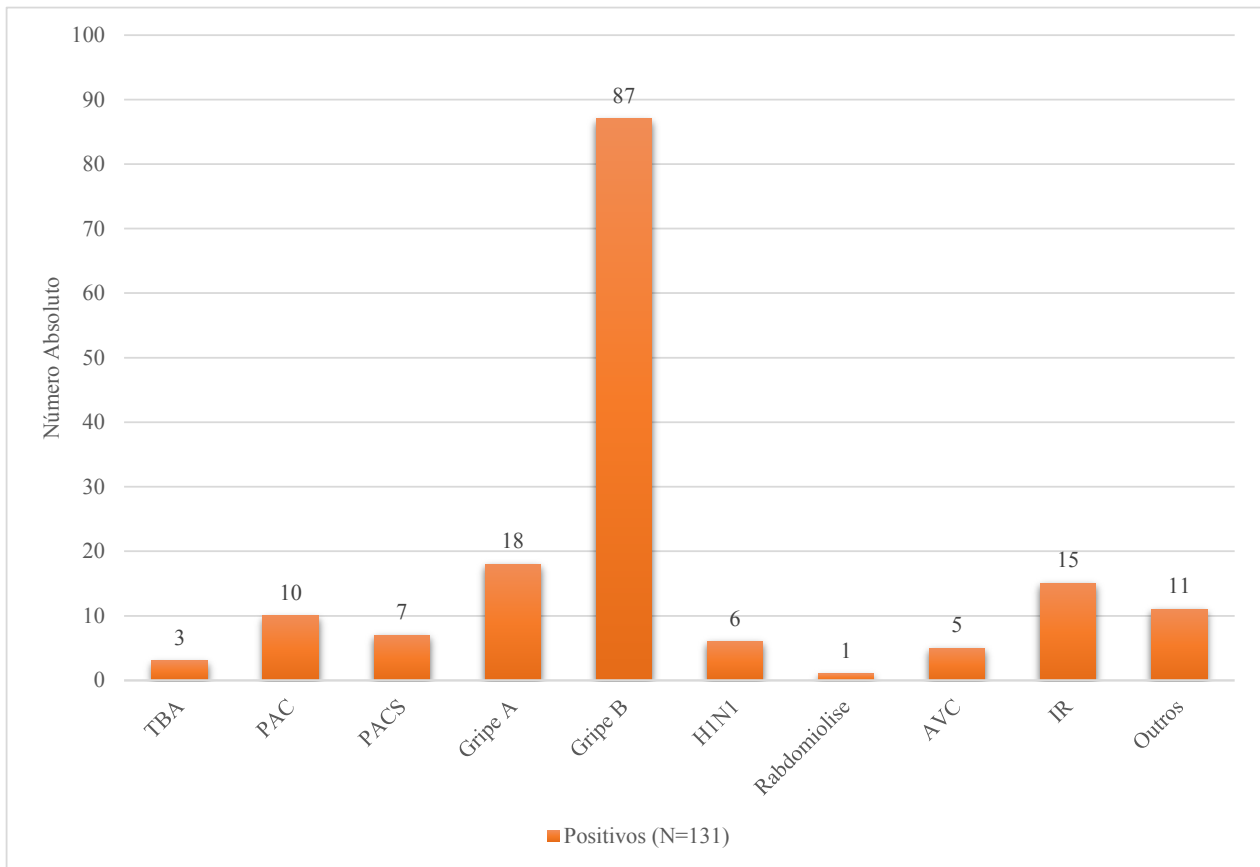


Gráfico 4 - Diagnósticos associados na alta clínica

O tempo médio de internamento na amostra com diagnóstico de gripe foi de 7,1 dias.

Na amostra com gripe analisou-se o seu perfil analítico na admissão.

O número absoluto de leucócitos (n=129) foi normal à admissão em 63,6% (n=82), com leucocitose 8,5% (n=11) e leucopenia 27,9% (n=36).

Ao nível dos neutrófilos (n=129) 62,8% apresentavam neutrofilia (n=81), 29,4% sem alterações dos neutrófilos (n=38) e 7,8% neutropenia relativa (n=10).

Ao nível dos linfócitos (n=129) 65,1% apresentavam linfopenia (n=84), 31% sem alterações linfocitárias (n=40) e 3,9% linfocitose relativas (n=5).

As plaquetas apresentavam com número absoluto médio de $165,8 \times 10^9/L$, tendo 51,2% um número normal de plaquetas (n=66), 46,5% trombocitopenia (n=60) e 2,3% trombocitose (n=3). Mas se estabelecermos o limite inferior do normal o número absoluto de plaquetas inferior $200 \times 10^9/L$, verificamos que 77,5% apresentavam trombocitopenia (n=100).

A procalcitonina (n=50) apresentava-se negativa em 82% (n=41).

A pCr (n=128) apresentou um valor médio de 15,1 mg/dl. A PCR encontrava-se elevada em 90,6% ($\geq 0,5$ mg/dl) (n=116), 65,5% (> 2 mg/dl) e 39,5% (> 5 mg/dl).

De salientar que no grupo com kits Xpert FLU positivos 68,7% (n=90) dos pacientes necessitaram de internamento em condições de isolamento.

A taxa de mortalidade no grupo com kits Xpert FLU positivos foi de 0.0024% (n=4).

DISCUSSÃO

A gripe constitui uma das principais ameaças à saúde pública global podendo levar à morte de quase meio milhão de pessoas por ano em todo o mundo. A OMS realiza anualmente a vigilância global de influenza, e prevê vários tipos de vírus representativos que podem ser os mais frequentes na época gripal^{8,25}.

O diagnóstico virológico rápido é importante para a identificação precoce dos casos, início de terapia antiviral e implementação de medidas de controle de infecção para pacientes com gripe²⁶.

Na nossa casuística, a maioria dos casos ocorreu em pessoas com idade mais avançada (> 70 anos) e que apresentavam alterações analíticas (linfocitose, neutropenia e trombocitopenia).

O atingimento de uma faixa etária mais avançada alerta para a importância da vacinação sobre este grupo etário junto dos cuidados primários.

Os estudos previamente publicados analisaram as características, as alterações da série leucocitária e as subpopulações linfocitárias de pacientes com infeção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) tendo verificado que a contagem de leucócitos nos casos ligeiros diminuiu muito, mas nos casos graves não se verificou redução significativa. Neste último subgrupo, os neutrófilos aumentaram significativamente na fase aguda; semelhante à infeção por VIA (sem H1N1)²⁷.

A trombocitopenia é uma alteração analítica comum e, por vezes, representa risco acrescido de deterioração do prognóstico em pacientes com VI, o que parece indicar que as plaquetas possam desempenhar um papel significativo durante a infeção pelo vírus. O mecanismo subjacente à trombocitopenia parece relacionar-se com a fagocitose do VI pelas plaquetas, podendo constituir um meio de depuração do vírus durante a infeção²⁸.

Vários estudos efetuados durante a pandemia de 2009 abordaram os valores de procalcitonina ou pCr como níveis discriminados entre o vírus Influenza A H1N1 e pneumonia adquirida na comunidade de origem bacteriana. Os níveis de admissão de procalcitonina e pCr foram comparados entre os pacientes internados, tendo-se verificado que a medição da procalcitonina auxilia potencialmente na discriminação entre infeções graves do trato respiratório inferior de origem bacteriana e H1N1 de 2009, embora com menor eficácia do que a pCr. Valores baixos, particularmente quando combinados com baixos níveis de pCr, sugeriam que a infeção bacteriana, isoladamente ou em combinação com a influenza, era improvável^{29,30}.

O presente estudo permitiu também avaliar a abordagem diagnóstica da gripe e estabelecer um perfil do possível doente com gripe em conjunto com a sintomatologia clínica o adequado uso deste exame de diagnóstico por PCR quer do ponto de vista clínico, quer tendo em conta a vertente econômica.

Quadro 2 – Perfil do doente com gripe na amostra com kits Xpert FLU positivos (n=131)

Perfil do doente com gripe		
Leucócitos (Absoluto)	Normal	63,6%
Neutrófilos (Relativo)	Neutrofilia	62,8%
Linfócitos (Relativo)	Linfopenia	65,1%
Plaquetas (<200 x10 ⁹)	Trombocitopenia	77,5%
Procalcitonina	Negativa	82%
pCr	>2 mg/dl	65,5%

Segundo INSA (Instituto Ricardo Jorge) na semana 8 de 2018 foi detetado primeiro decréscimo do número de vírus da gripe. O vírus da gripe do tipo B da linhagem

Yamagata foi o predominantemente detetado desde o início da época da Gripe. Estes dados demonstram que o mês de janeiro foi um período crescente da gripe tendo o pico de gripe sido atingido em fevereiro de 2018, o que poderá justificar a percentagem de kits Xpert FLU negativos no mês de janeiro.

De salientar que a Gripe do tipo B foi a mais prevalente na amostra em estudo, o que está de acordo com os dados da DGS nos quais se verifica que o vírus da gripe do tipo B da linhagem Yamagata foi o predominante neste período epidémico¹⁹. Esta estirpe não está incluída na vacina anual da gripe¹⁸. Sendo a vacina o melhor método de prevenção, deverá ser considerada a vacina universal que ficou disponível para a gripe na época 2018-2019³¹.

A positividade em 43,5% da amostra (n=301) dos testes realizados implicou elevado número de internamentos (n=90) em condições de isolamento.

O isolamento hospitalar é uma prática de prevenção e uma medida de controlo de doenças transmissíveis, revelando-se de elevada importância tendo em conta o grande número de pacientes infetados por gripe no período epidémico no interior de uma unidade hospitalar. O isolamento precoce destes doentes pode minimizar a propagação do vírus, reduzindo os casos de doentes infetados e custos relacionados.

Estas medidas geram paradoxalmente dificuldades na gestão de enfermarias reduzindo a rotatividade das camas hospitalares.

CONCLUSÃO

O perfil analítico do doente com gripe permite juntamente com a clínica, uma orientação de suspeição para gestão dos recursos de diagnósticos virológico rápido, importante para o início de terapia antiviral, implementação de medidas de controle de infeção e prevenção para pacientes com gripe.

A prevenção primária através da disponibilização de informação e esclarecimento da amostra constitui uma componente chave para fazer face a possíveis epidemias. A cooperação pública durante uma epidemia global é essencial para minimizar a propagação da doença, garantir a conformidade e o apoio às medidas de higiene e distanciamento social e aos esforços de vacinação e evitar sobrecargas desnecessárias no sistema de saúde. À medida que uma epidemia avança, as estratégias podem precisar ser modificadas de acordo com o contexto em mudança²¹⁻²³.

De acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) as vacinas trivalentes contra a gripe na época 2018-2019, no Hemisfério Norte, incluem: uma estirpe viral A(H1N1)pdm09 idêntica a A/Michigan/45/2015; uma estirpe viral A(H3N2) pdm09 idêntica a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 e uma estirpe viral B (linhagem Victoria) idêntica a B/

Colorado/06/2017. A vacina quadrivalente inclui também: uma estirpe viral B (linhagem Yamagata) idêntica a B/Phuket/3073/2013.

A positividade implicou um elevado número de internamentos em isolamento que merecem reflexão da gestão hospitalar, clínica e económica.

Agradecimento: Os autores agradecem à Dra. Helena Pereira toda a ajuda na orientação e conselhos para a realização do estudo realizado e do artigo.

Participação dos autores: *Matos CRC:* contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo. *Marques R:* contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo. *Machado SB:* contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo. *Santos DP:* contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

- Cheng KF, Leung PC. What happened in China during the 1918 influenza pandemic? *Int J Infect Dis.* 2007;11(4):360-4. doi:10.1016/j.ijid.2006.07.009.
- Forrest HL, Webster RG. Perspectives on influenza evolution and the role of research. *Anim Health Res Rev.* 2010;11(1):3-18. doi:10.1017/S1466252310000071.
- Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature.* 2004;432(7019):904-6. doi:10.1038/nature03063.
- Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol.* 2001;91:572-9. doi:10.1046/j.1365-2672.2001.01492.x.
- Jhung MA, Swerdlow D, Olsen SJ, et al. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl 1):S13-26. doi:10.1093/cid/ciq008.
- Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1375-8. doi:10.1086/322662.
- Portugal. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP Programa Nacional de Vigilância da Gripe: relatório da época 2016/2017. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2017 Disponível em: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/47973/PNMG_2016_2017_ebook.pdf.
- Shao W, Li X, Goraya MU, Wang S, Chen JL. Evolution of influenza A virus by mutation and re-assortment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8). doi:10.3390/ijms18081650.
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Pandemic Influenza Viruses - Hoping for the Road Not Taken. *N Engl J Med.* 2013;1-4. doi:10.1056/NEJMp1307009.
- Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 1999;354(9186):1277-82. doi:10.1016/S0140-6736(99)01241-6.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, Benett. Principles and practice infectious diseases. USA: Churchill Livingstone; 2010. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70089-X.
- Palese P, Shaw ML. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley P, editors. *Fields virology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1647.
- Yoo SJ, Kwon T, Lyoo YS. Challenges of influenza A viruses in humans and animals and current animal vaccines as an effective control measure. *Clin Exp Vaccine Res.* 2018;7(1):1. doi:10.7774/cevr.2018.7.1.1.
- Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A, Dunne G. Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(15):400-02. doi:mm5815a5 [pii].
- Pica N, Chou Y-Y, Bouvier NM, Palese P. Transmission of Influenza B Viruses in the Guinea Pig. *J Virol.* 2012;86(8):4279-87. doi:10.1128/JVI.06645-11.
- Mujoriya Rajesh Z, Dhamande Kishore RBB. A REVIEW ON STUDY OF SWINE FLU. *Indo-Global Res J Pharm Sci.* 2011;1(2):47-51. <https://www.researchgate.net/publication/215896349>.
- Freitas G. Comunicado - Vacinação contra a gripe. 2018:1. doi:C146_01_v1.
- George F. Vacinação contra a gripe. *Época.* 2017/2018. 2017:6. doi: Orientação nº 018/2017.
- Portugal. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe - Época 2017/2018 Semana 10, 5-11 mar 2018. Disponível em: http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2018/03/S10_2018.pdf.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4). doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- Freimuth VS, Musa D, Hilyard K, Quinn SC, Kim K. Trust during the early stages of the 2009 H1N1 pandemic. *J Health Commun.* 2014;19(3):321-39. doi: 10.1080/10810730.2013.811323.
- World Health Organization. Effective media communication during public health emergencies: a WHO handbook. Geneva: WHO; 2005. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43511>
- Vaughan E, Tinker T. Effective health risk communication about pandemic influenza for vulnerable populations. *Am J Public Health.* 2009;99(Suppl. 2). doi: 10.2105/AJPH.2009.162537.
- Salez N, de Lamballerie X, Zandotti C, Gazin C, Charrel RN. Improved sensitivity of the novel Xpert(R) Flu test for detection of influenza B virus. *J Clin Microbiol.*

- 2013;51(Sept):4277-8. doi: 10.1128/JCM.02125-13.
25. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085-94. doi: 10.1586/14760584.2013.824709.
26. Chan K-H, To KKW, Chan JF, Li CPY, Chen H, Yuen K-Y. Analytical sensitivity of seven point-of-care influenza detection kits and two molecular tests for detection of avian-origin H7N9 and swine-origin H3N2 variant influenza A viruses. *J Clin Microbiol*. 2013;51(9):3160-1. doi:10.1128/JCM.01222-13.
27. Chen WW, Xie YX, Zhang YH, et al. Changes and analysis of peripheral white blood cells and lymphocyte subsets for patients with pandemic influenza A virus (H1N1) infection. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2010;24(5):331-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21280315>.
28. Jansen AJG, Low HZ, van den Brand J, van Riel D, Osterhaus A, van der Vries E. Platelets can phagocytose influenza virus which may contribute to the occurrence of thrombocytopenia during influenza infection. *Blood*. 2016;128(22):1358. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.1358.1358>.
29. Guervilly C, Coisel Y, Botelho-Nevers E, et al. Significance of high levels of procalcitonin in patients with influenza A (H1N1) pneumonia. *J Infect*. 2010;61(4):355-8. doi: 10.1016/j.jinf.2010.07.013.
30. Ingram PR, Inglis T, Moxon D, Speers D. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive Care Med*. 2010;36(3):528-32. doi: 10.1007/s00134-009-1746-3.
31. Deng L, Mohan T, Chang TZ, et al. Double-layered protein nanoparticles induce broad protection against divergent influenza A viruses. *Nat Commun*. 2018;9(1). doi: 10.1038/s41467-017-02725-4.

Recebido: 16.11.18
Aceito: 11.12.19