



Aspectos clínicos e epidemiológicos dos casos de síndrome gripal notificados por um laboratório de referência em saúde pública

Clinical and epidemiological aspects of flu syndrome cases reported by a public health reference laboratory

Murilo Barros Silveira⁽¹⁾; Nayara Messias da Silva⁽²⁾; Andrea Finotti⁽³⁾;
Luiz Augusto Pereira⁽⁴⁾; Edna Joana Claudio Manrique⁽⁵⁾

¹ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1576-2844>. Biomédico; Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia – GO, BRAZIL. E-mail: Murilo_bsilveira@hotmail.com;

² ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-6960>, Técnica em Laboratório; Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO), Goiânia – GO, BRAZIL. E-mail: nayaramessias@hotmail.com

³ ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1987-5213>. Coordenadora do Núcleo de Vigilância Laboratorial; Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO), Goiânia – GO, BRAZIL. E-mail: andreafinotti@gmail.com;

⁴ ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2670-8512>. Coordenador da seção de Biologia Molecular; Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO), Goiânia – GO, BRAZIL. E-mail: luizpereira@gmail.com;

⁵ ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8632-3542>, Tutora do Programa de Residência em área da saúde: Infectologia, Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anaur Auad (HDT-GO), Goiânia – GO, BRAZIL. E-mail: ednamanrique@gmail.com.

Todo o conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos seus autores.

Recebido em: 08 de janeiro de 2021; Aceito em: 22 de março de 2021; publicado em 31 de 05 de 2021. Copyright© Autor, 2021.

RESUMO: Dentre as infecções respiratórias, a Síndrome Gripal (SG) é caracterizada em pacientes com febre de início súbito, com tosse, dor de garganta, e com sintomas como mialgia, artralgia ou cefaleia. O objetivo do presente estudo é analisar os casos de SG notificados e resultados obtidos por um Laboratório de Referência em Saúde Pública. Trata-se de um estudo de tipo transversal, desenvolvido a partir das fichas de notificação e resultados notificados de SG obtidos através do Núcleo de Vigilância do LACEN-GO. Utilizou-se o software *Epi info 3.5.4* para transcrição dos resultados, análise das variáveis contidas na ficha de notificação e teste de Qui-quadrado (χ^2). Foram analisadas 645 fichas de notificação de SG e seus respectivos resultados notificados. A maioria dos casos possuíam entre 21-30 anos, para a identificação da etiologia viral utilizou a RT-PCR. Quanto ao perfil epidemiológico a maioria dos casos eram do sexo masculino, não gestantes, escolaridade maior que 8 anos, não vacinados. Os principais sinais e sintomas foram febre, tosse e dor de garganta. As principais comorbidades foram doença cardiovascular crônica e diabetes mellitus. O principal agente etiológico viral diagnosticado foi o vírus Influenza A/H3N2. A vigilância epidemiológica da Influenza através dos casos notificados pelas unidades sentinelas de SG, é uma importante ferramenta para a saúde pública e se tornou o fator fundamental para a prevenção, contenção, vigilância e manejo terapêutico de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Influenza. Síndrome Gripal. Vigilância Laboratorial.

ABSTRACT: Among respiratory infections, the Flu Syndrome (SG) is characterized in patients with sudden onset fever, with cough, sore throat, and with symptoms such as myalgia, arthralgia or headache. The objective of the present study is to analyze the notified cases of SG and results obtained by a Public Health Reference Laboratory. This is a cross-sectional study, developed from the notification forms and notified SG results obtained through the LACEN-GO Surveillance Center. The Epi info 3.5.4 software was used to transcribe the results, analyze the variables contained in the notification form and the Qui-square test (χ^2). 645 SG notification forms and their respective reported results were analyzed. Most cases were between 21-30 years old, for the identification of viral etiology, RT-PCR was used. Regarding the epidemiological profile, most of the cases were male, non-pregnant women, with more than 8 years of schooling, not vaccinated. The main signs and symptoms were fever, cough and sore throat. The main comorbidities were chronic cardiovascular disease and diabetes mellitus. The main viral etiologic agent diagnosed was the Influenza A/H3N2 vírus. The epidemiological surveillance of Influenza through the cases notified by the sentinel units of SG, is an important tool for public health and has become the fundamental factor for the prevention, containment, surveillance and therapeutic management of patients.

KEYWORDS: Influenza. Flu Syndrome. Laboratory Surveillance.

INTRODUÇÃO

As infecções do trato respiratório (ITR) são caracterizadas por infecções que ocorrem no trato respiratório superior e inferior, nas quais ocorre a obstrução da passagem do ar, em nível pulmonar e bronquiolar e representam importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, responsáveis por mais de quatro milhões de óbitos anualmente. Apesar da importância das infecções bacterianas como agentes de infecções do trato respiratório, agentes virais são responsáveis por cerca de 85% destas infecções, podendo levar os indivíduos rapidamente ao óbito (FALSEY et al., 2014).

As principais populações acometidas nas ITR são: recém-nascidos, crianças, idosos, indivíduos imunocomprometidos e pessoas com doença de base. Embora o número de mortos seja muito menor nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, as ITR virais estão presentes em todo o mundo (WHO, 2014).

As infecções respiratórias em geral apresentam aspectos clínicos pouco variável, não sendo possível a identificação do agente etiológico considerando apenas os sinais clínicos. Portanto, o diagnóstico laboratorial torna-se importante nas ITR, pois a identificação do patógeno auxilia no direcionamento do tratamento e manejo da infecção, evitando óbitos dos pacientes (PAVIA, 2011).

Dentre as infecções respiratórias, a Síndrome Gripal (SG) é caracterizada em pacientes com febre de início súbito, com tosse, dor de garganta, e com sintomas como mialgia, artralgia ou cefaleia. Pode ser provocada por diversos vírus, alguns deles com potencial para provocar epidemias e pandemias. Em 2011, o Ministério da Saúde (MS) aprimorou o sistema de vigilância sentinela de SG no intuito de monitorar a circulação dos vírus respiratórios e por meio da integração de diversas estratégias em unidades sentinelas, monitoramento das internações e da mortalidade por influenza e pneumonia e dessa forma fortalecer as ações de prevenção e controle do vírus influenza no Brasil através do Sistema de Vigilância Epidemiológica de Influenza (SIVEP-Gripe) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO) é responsável pela base da informação utilizada para vigilância laboratorial, a partir da identificação do agente etiológico, tipagem e subtipagem de vírus influenza circulantes. Através da vigilância epidemiológica possibilita o melhor entendimento sobre a

circulação dos vírus respiratórios em nosso estado, gerando dados que possam contribuir com a análise do perfil epidemiológico e favoreça melhores estratégias de vacinação contra Influenza. Portanto, o objetivo do presente estudo é fornecer informações sobre a vigilância laboratorial e epidemiológica através dos dados coletados dos casos de SG pelo LACEN-GO advindos de unidades hospitalares do estado de Goiás.

PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Trata-se de um estudo de tipo transversal, desenvolvido a partir das fichas de notificação e resultados notificados de SG obtidos através do Núcleo de Vigilância Laboratorial do Laboratório Central de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN-GO), no período de 2015 a 2017.

Foram analisadas 645 fichas de notificação de SG e seus respectivos resultados notificados do diagnóstico etiológico viral realizados pelo LACEN-GO. Foram considerados como critério de inclusão os casos confirmados de SG através dos resultados notificados pelo Núcleo de Vigilância Laboratorial do LACEN-GO, no período de estudo. Foram excluídos da análise, dados das fichas de notificação que não estavam preenchidas adequadamente, no qual impossibilitava a verificação da possível associação entre os dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos.

Utilizou-se o software *Epi info 3.5.4* (Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Atlanta) para transcrição dos resultados e análise das variáveis contidas na ficha de notificação compulsória. As variáveis inclusas foram: faixa etária (agrupadas de 10 em 10 anos), sexo, gestação, escolaridade, vacinação prévia, sinais e sintomas, municípios das unidades hospitalares, diagnóstico etiológico, diagnóstico laboratorial e principais comorbidades. Realizou-se o Teste do Qui-quadrado (χ^2) para verificar uma possível associação entre as faixas etárias dos casos de SG de acordo com a vacinação prévia, sendo considerado estatisticamente significativo o valor de $p \leq 0,05$, com intervalo de confiança de 95%. Os resultados foram descritos através frequências absolutas e relativas.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT) e pelo Laboratório Central de Saúde Pública Dr.

Giovanni Cysneiros (LACEN-GO) através do número de parecer 2.621.411 em 23 de Março de 2018.

RESULTADOS

Durante o período de 2015 a 2017, foram notificados 645 casos de SG pelo Núcleo de Vigilância Laboratorial do LACEN-GO, sendo 225 (34,8%), 130 (20,2%), 290 (45,0%) casos, em 2015, 2016, 2017 respectivamente. Os principais municípios das unidades hospitalares nas quais os casos foram atendidos foram: Goiânia 207 (32,9%), Aparecida de Goiânia 183 (29,1%), Anápolis 174 (26,0%), e 81 (12,0%) casos foram atendidos nas demais unidades hospitalares do estado de Goiás.

A maioria dos casos de SG possuíam idade entre 21-30 anos (20,2%), seguido de 31-40 anos (17,2%), variando de menores de 1 ano de idade até 98 anos. Ao verificar possível associação entre as faixas etárias dos casos de acordo com a vacinação prévia, observou que não foram estatisticamente significante apresentando um $p > 0,05$. Quanto ao perfil epidemiológico a maioria dos casos eram do sexo masculino, não gestante, escolaridade maior que 8 anos e não vacinados (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil Epidemiológico dos casos notificados de Síndrome Gripal pelo LACEN-GO.

Variável	Casos	Frequência (%)	Página 2302
Sexo			
Masculino	336	52,1	
Feminino	309	47,9	
Gestação			
Sim	11	3,6	
Não	298	96,4	
Escolaridade			
<4 anos	4	0,6	
4-8 anos	29	4,5	
>8 anos	74	11,5	
Não informado	497	77,0	
Ignorado	41	6,4	
Vacinação Prévia			
Sim	59	9,1	
Não	88	13,6	
Não informado	498	77,2	

Fonte: Arquivo do autor.

As principais comorbidades foram doença cardiovascular crônica em 8 (1,2%) casos, seguido de diabetes mellitus em 4 (0,6%) casos (Tabela 2).

Tabela 2. Comorbidades apresentadas pelos casos notificados de síndrome gripal pelo LACEN-GO.

Variável	Casos	Frequência (%)
Doença Cardiovascular Crônica		
Sim	8	1,2
Não	146	22,6
Não informado	491	76,1%
Doença Crônica Hepática		
Sim	-	-
Não	154	23,9
Não informado	491	76,1
Diabetes Mellitus		
Sim	4	0,6
Não	150	23,3
Não informado	491	76,1
Síndrome de Down		
Sim	-	-
Não	154	23,9
Não informado	491	76,1
Imunodeficiência		
Sim	-	-
Não	154	23,9
Não informado	491	76,1
Doença Neurológica		
Sim	-	-
Não	154	23,9
Não informado	491	76,1
Obesidade		
Sim	1	0,2
Não	153	23,7
Não informado	491	76,1

Fonte: Arquivo do autor.

Os principais sinais e sintomas observados no estudo foram febre, tosse e dor de garganta (Tabela 3).

Tabela 3. Sintomatologia apresentada pelos casos notificados de Síndrome Gripal pelo LACEN-GO.

Variável	Casos	Frequência (%)
Febre		
Sim	434	67,3
Não	-	-
Não Informado	211	32,7
Dor de Garganta		
Sim	388	60,2
Não	46	7,1
Não informado	211	32,7
Tosse		
Sim	433	67,1
Não	1	0,2
Não informado	211	32,7
Outros Sinais		
Cefaleia	53	8,2
Obstrução Nasal	99	15,3
Mialgia	23	3,6
Coriza	73	11,3
Artralgia	16	2,5
Não informado	381	59,1

Fonte: Arquivo do autor.

A metodologia utilizada para o diagnóstico laboratorial foi o uso da técnica de biologia molecular, a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa em tempo real (RT-qPCR), sendo considerada o método sensível, específico e versátil para identificação de vírus respiratórios, preconizado pelo MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Observou-se a maior frequência dos subtipos de influenza: Influenza A/H3N2 (37,5%), Influenza B (31,9%), Influenza A/H1N1pdm09 (15,9%), descritos na tabela 4.

Tabela 4. Descrição dos agentes etiológicos confirmados nos casos de Síndrome Gripal pelo LACEN-GO.

Agente Etiológico	Casos	Frequência (%)
Adenovírus	10	1,6
Influeza A/H1N1 pmd09	102	15,9
Influenza A/H3N2	240	37,5
Influenza B	204	31,9
Metapneumovírus	14	2,2
Parainfluenza 1	7	1,1
Parainfluenza 2	1	0,2
Parainfluenza 3	26	4,1
Vírus Sincicial Respiratório	36	5,6

Fonte: Arquivo do autor.

DISCUSSÃO

As doenças que afetam o trato respiratório são a causa de uma grande proporção de doenças e mortes em adultos e crianças, alterando a mortalidade infantil e aumentando a carga dos serviços médicos (Ng *et al*, 2016). Na epidemiologia das doenças respiratórias, a influenza sazonal pode ser considerada um problema permanente, a influenza aviária pode ser considerada um dos problemas atuais e uma influenza pandêmica pode ser considerada um problema futuro incerto. Esses vírus podem causar pandemias no futuro devido à sua alta variabilidade genética e adaptabilidade (LENZI *et al*, 2011). O fato de o genoma viral estar fragmentado promove rearranjos entre diferentes segmentos de dois ou mais vírus que infectam a mesma célula. Essas mutações ocorrem de forma independente e geralmente resultam no surgimento de novas variantes de vírus para as quais a população ainda não desenvolveu imunidade, porque infecções anteriores de uma determinada cepa têm pouca ou nenhuma proteção contra o vírus mais recente (MANZON *et al*, 2016). Neste contexto no Brasil, ocorre a vigilância dos casos de síndrome gripal, a fim de monitorar e evitar casos graves como a síndrome respiratória aguda grave ocasionada principalmente pelos subtipos do vírus influenza (FREITAS, 2013).

No presente estudo os casos notificados e os resultados do diagnóstico etiológico de SG no período de 2015 a 2017, foram observados que a maioria da idade foram de 21-30 anos (20,2%). Cheng *et al*. (2007), avaliaram que a infecções pelo vírus influenza está relacionada a 20% de todas as doenças respiratórias e mais de 40% delas ocorrem em

pacientes com mais de 15 anos de idade. Estima-se que uma pessoa infectada pode transmitir o vírus para até dois contatos não imunes (PLANS-RUBIÓ, 2012).

Em um estudo em Santa Catarina corroboram com os nossos resultados. No entanto, Falleiros e Bricks (2016) descreveram que casos de SG possuem maior impacto em crianças, adolescentes e idosos. Eles enfatizaram que pessoas de todas as idades podem ser afetadas e podem desenvolver infecções graves e causar a morte. Curiosamente, as faixas etárias agrupadas com maior número de casos de SG encontrada no presente estudo, não são preconizadas de acordo com a recomendação do MS para a vacinação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Ao avaliarmos a possível associação entre as faixas etárias dos casos de acordo com a vacinação prévia, observou-se que não foram estatisticamente significante apresentando um $p > 0,05$. A vacinação prévia contra H1N1 encontrada no presente estudo, é visto que 13,6% dos casos não eram vacinados previamente, porém se destaca a possível subnotificação de SG, pois 77,2% este requisito foi ignorado. Nos últimos anos, a imunização anual contra influenza mostra-se como uma das medidas mais efetivas para a prevenção da influenza grave e de suas complicações reduzindo a morbimortalidade (FIORE *et al*, 2007; BRESSE, 2018).

Existem diversas vacinas contra a influenza que diferem quanto à sua composição e que podem ter diferentes indicações, de acordo com faixa etária (PADDOCK *et al*, 2012; BRICKS *et al*, 2014). Essas são imunogênicas e inativadas e apresentam efeitos adversos mínimos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Em populações não vacinadas, a maioria das mortes por influenza sazonal é registrada principalmente em idosos. Alguns estudos demonstram que a vacinação pode reduzir entre 32% a 45% o número de hospitalizações por pneumonias, de 39% a 75% a mortalidade global e 50% nas doenças relacionadas à influenza (FIORE *et al*, 2007; BRESEE, 2018). As políticas de vacinação contra influenza são de suma importância, observando-se que a vacinação embora não confira proteção completa, previne aproximadamente 30% dos casos fatais e não fatais em idosos, independentemente da etiologia (MICHELS *et al*, 2011).

Quanto a epidemiologia dos casos de SG, a maioria era do sexo masculino, porém de acordo com os dados das vigilâncias epidemiológicas tanto na Europa e no Brasil, a maioria dos casos ocorrem no sexo feminino (LENZI *et al*, 2011; SCHUELTER-

TREVISOL *et al*, 2012; LAN *et al*, 2013) e em torno de 57% (FIEBIG *et al*, 2011). Mulheres grávidas possuem maior probabilidade de desenvolver quadros de pneumonia viral decorrendo do vírus Influenza (MARAVÍ-´POMA *et al*, 2011). Em nosso estudo, 11 (3,6%) das gestantes demonstraram infecção por influenza. O risco de complicações é muito alto, principalmente no terceiro trimestre da gravidez. O primeiro mês após o parto ainda é alto, o que aumenta a necessidade de vacinação (PADDOCK *et al*, 2012; BRESSE, 2018).

Em relação à escolaridade, ou seja, o tempo de estudo, observou-se que os casos notificados possuíam mais de 8 anos de estudo, porém a maioria apresentou uma possível subnotificação de casos. Lan *et al*. (2013) observou que quanto mais baixo o nível de escolaridade, maior a proporção de notificação, no qual existe uma relação entre mortalidade e analfabetismo ou desconhecimento do nível de escolaridade.

O vírus influenza causa exacerbação de comorbidades. Doenças crônicas são fatores de risco para o desenvolvimento de infecções de um modo geral. As principais comorbidades encontradas no presente estudo foram doença cardiovascular crônica em 8 (1,2%) casos, seguido de diabetes mellitus em 4 (0,6%) casos. Pacientes com doença cardiovascular crônica com influenza podem sofrer uma exacerbação do quadro de base, com perda permanente da função pulmonar. Além disso, outras doenças crônicas (insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus), também podem ser descompensadas na vigência de infecção por influenza (Cheng *et al*, 2007). Em exemplo nos EUA, estima-se que portadores comorbidades são responsáveis por mais de 140 mil hospitalizações/ano relacionada a infecção pelo vírus Influenza. (Simonsen *et al*, 2000). É notório que muitas vezes os pacientes não são vacinados por não estarem cientes de sua condição de risco ou por falta de recomendação médica (COLOQUHOUN *et al*, 1997; MERTZ *et al*, 2013).

Quantos aos sinais e sintomas, a influenza se manifesta de diversas formas clínicas, principalmente dependendo da idade do hospedeiro. Os sinais e sintomas da infecção pelo vírus da gripe são semelhantes aos de outras infecções virais, por isso é difícil distingui-los clinicamente. Vários estudos avaliaram os preditores clínicos de influenza, e os resultados iniciais indicam que esses sintomas não indicam infecção por influenza. No entanto, esses dados indicam o oposto e esta diferença pode ser explicada pelo conhecimento de que o uso dos preditores clínicos devem ser limitados aos períodos

de circulação viral (OHMIT *et al*, 2006). Os principais sinais e sintomas observados em nosso estudo foram febre, tosse e dor de garganta, o que está de acordo com a literatura (POOLING *et al*, 2006; MOORE *et al*, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O diagnóstico laboratorial dos casos de SG são de suma importância para o controle da infecção e otimizar o tratamento. O disso o diagnóstico específico pode limitar o uso arbitrário de antibióticos. Sugere-se obter uma amostra das secreções nasofaríngeas por meio de swabs ou aspirados nasais nas primeiras 72 horas da doença, pois o número de vírus eliminados durante esse período diminuirá (CHENG *et al*, 2006). O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por cultura de vírus, teste sorológico, teste de antígeno viral e a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa em tempo real (RT-qPCR). Embora a cultura do vírus seja considerada o padrão ouro para o diagnóstico, é um método demorado e tem limitações nas operações diárias (CHENG *et al*, 2007). No presente estudo foi visto que os casos de SG foram diagnósticos pela RT-PCR, preconizado pelo MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A etiologia viral com maior frequência dos subtipos de influenza foram: Influenza A/H3N2 (37,5%), Influenza B (31,9%), Influenza A/H1N1pdm09 (15,9%), descritos na tabela 4. Esses subtipos do vírus influenza podem apresentar sintomatologias mais graves, são altamente contagiosos, com rápida disseminação devido ao contato de pessoa a pessoa através de secreções nasofaríngeas e fômites (FALLEIROS, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vigilância laboratorial e epidemiológica dos casos de SG ocasionadas pelo vírus influenza é uma atividade estratégica para a saúde pública e se tornou o fator fundamental para a prevenção, contenção, vigilância e manejo terapêutico de pacientes. O fato das amostras positivas para Influenza A/H3N2, Influenza B, Influenza A/H1N1pdm09 serem provenientes de unidades sentinelas hospitalares, sugere-se uma associação destes subtipos a quadros mais graves da doença, podendo levar os pacientes rapidamente ao óbito. Os resultados observados sinalizam para a necessidade de continuidade da prática de medidas de prevenção, além da ação vacinal, para assim

verificar a circulação dos vírus respiratórios e reduzir o número de casos graves da doença.

REFERÊNCIAS

1. BRESSE, J. S.; FRY, A. M.; SAMBARA, S.; COX, N. J. Inactivated Influenza Vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM. *Plotkin's Vaccines*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2018.
2. BRICKS, L. F.; DOMINGUES, C. M. I.; CARVALHANAS, T. R. M. P.; PEREIRA, S. F.; MORAES, J. C. Influenza em crianças o que há de novo? *Journal of Health and Biological Sciences*. v. 3, n. 2, p. 125-134, 2014.
3. CAVALIERI, G. C.; LIMA, V. C.; TRAEBERT, J. Perfil Epidemiológico dos Casos de Influenza A em Santa Catarina, Brasil no ano de 2012. *Arq Catarin Med*. v. 45, n. 2, p. 79-90, 2016.
4. CHENG, K. F.; LEUNG, P. V. What happened in China during the 1918 influenza pandemic? *Int J Infect Dis*. v. 11, n. 4, p. 360-364, 2007.
5. COLOQUHOUN, A. J.; NICHOLSON, K. G.; BOTHA, J. L.; RAYMOND, N. T. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiology and Infection*. v. 119, n. 3, p. 335-341, 1997.
6. FALLEIROS ARLANT, L.H.; BRICKS, L.F. Influenza B Burden in Latin America and Potential Benefits of the New Quadrivalent Vaccines. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. n. 1, p. 1-2, 2016.
7. FALSEY, A.R.; MCELHANEY, J.E.; BERAN, J.; VAN ESSEN, G.A.; DUVAL, X.; ESEN, M.; et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in older adults with moderate to severe influenza-like illness. *The Journal Infectious Disease*. n. 209, p. 1873-1881, 2014.
8. FIEBIG L.; SOYKA, J.; BUDA, S.; BUCHHOLZ, U.; DEHNERT, M. HAAS, W. Avian Influenza A (H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases. *Euro Surveill*. v. 16, n. 32, p. 1-10, 2011.
9. FREITAS, F. T. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil, 2000-2010. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*. v. 17, n. 1, p. 62-68, 2013.
10. FRIEDMAN, M. J.; ATTIA, M. W. Clinical Predictors of Influenza in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. v. 2, n. 158, p.391-394, 2007.
11. LAN, Y; SU, M.; CHEN, C.; HUANGD, S.; CHEN, W.; TIEN, N.; LIN, C. Epidemiology of pandemic Influenza A/H1N1 virus during 2009-2010 in Taiwan. *Virus Res*. v. 117, p. 46-54, 2013.

12. LENZI, L.; WIENS, A.; GROCHOCKI, M. H. C., PONTAROLO, R. Study of the relationship between sociodemographic characteristics and new Influenza A (H1N1). *Braz J Infect Dis.* v. 15, n. 5, p. 457-467, 2011.
13. MAZON, L. M.; KOMUCHENA, K. S.; ROIK, A. K.; WIECZORKIEWICZ, A. M.; DITTERICH, R. G Perfil epidemiológico de pacientes com síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave. *Sáude em Revista*, v. 2, n. 3, 2016.
14. MARAVÍ-POMA, E.; MARTIN-LOECHES, I.; REGIDOR, E.; LAPLAZA, C.; CAMBRA, K.; ALDUNATE, S. et al. Severe 2009 H1N1 Influenza in pregnant women in Spain. *Crit Care Med.* v. 39, p. 945-951, 2011.
15. MERTZ, D.; KIM, T. H.; JOHNSTONE, J.; LAMP, P. P.; SCIENCE, M.; KUSTER, S. P. et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal.* v. 347, n. 3, 2013.
16. MICHELS, B.; GOVAERTS, F.; REMMEN, R.; VERMEIRA, E.; COENEN, S. A. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine.* v. 29, n. 49, p. 9159-9170, 2011.
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de vigilância em saúde. Volume único. 2017.
18. Ministério da Saúde. Informe Técnico da 20ª Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza. Brasília, 2018.
19. MOORE, D. L.; VAUDRY, W.; SCHEIFELE, D. W.; et al. Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian Immunization Monitoring Program Active Centres, 2003–2004. *Pediatrics.* v. 4, n. 118, p. 610-619, 2006.
20. OHMIT, S. E.; MONTA, A. S. Symptomatic Predictors of Influenza Virus Positivity in Children during the Influenza Season. *Clin Infect Dis.* v. 3, n. 43, p. 564–5768, 2006.
21. PADDOCK, C. D.; LIU, L.; DENISON, A. M.; BARLETT, J. H.; HOLMAN, R. C.; DELEON-CARNES, M. et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *The Journal of Infectious Disease.* v. 205, n. 6, p. 895-905, 2012.
22. PAVIA, A.T. Viral infections of the lower respiratory tract: Old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clinical Infectious Disease.* v. 1, n. 52, p. 284-289, 2011.
23. POELING, K. A.; EDWARDS, K. M.; WEINBERG, G. A; et al. The under-recognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med.* v. 355, p. 31–40, 2006.
24. PLANS-RUBIÓ, P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Preventive Medicine.* v. 55, n. 1, p.72-77, 2012.
25. SCHUELTER-TREVISOL, F.; DUTRA, M. C.; ULIANO, E. J. M.; ZANDOMÊNICO, J.; TREVISOL, D. J. Perfil epidemiológico dos casos de gripe

A na região sul de Santa Catarina, Brasil, na epidemia de 2009. *Rev Panam Salud Publica*. v. 32, n. 1, p.82-86, 2012.

26. SIMONSEN. L.; FUKUDA. K.; SCHONBERGER. L. B.; COX. N. J. Impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis*. v. 181. p. 831-837, 2000.
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION (Who). Infection prevention and control of epidemic- and pandemic- prone acute respiratory infections in health care. Geneva: World Health Organization, 2014a. Disponível em:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/em/>. Acesso em 10 de Julho de 2018.