

INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA A H1N1 EM GESTANTES

INFLUENZA A H1N1 VIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN

Marília da Glória Martins, Karla Linhares Pinto², Onildo Martins Santos Júnior², Maria Iracema Rocha Dudek², Thweicyka Pinheiro Wakiyama² e Ramón Moura dos Santos²

Resumo

Introdução: Gestantes têm um risco aumentado para infecção pelo vírus influenza e suas complicações. **Objetivo:** Avaliar o comprometimento sistêmico e o tratamento de gestantes infectadas pelo vírus Influenza A H1N1. **Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo do tipo documental. Foram analisados os aspectos radiológicos, clínicos e demográficos de todos os casos de gestantes infectadas pelo vírus Influenza A H1N1 internadas no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA. **Resultados:** Foram avaliados 10 casos de gestantes infectadas pelo vírus Influenza A H1N1. A média de idade foi de $20,9 \pm 4,7$, variando entre 14 e 30 anos. No início dos sintomas, 5 (50%) mulheres estavam no terceiro trimestre de gestação, sendo que dessas, 4 (80%) evoluíram com complicações. Febre foi o sintoma mais comum, estando presente em todos os casos. Cinco (50%) mulheres apresentaram, além da gestação, pelo menos um fator de risco para complicações. Sete (70%) gestantes apresentaram complicações, sendo que 3 (42,9%) tinham fatores de risco. Duas (20%) pacientes evoluíram para o óbito. Cinco (50%) pacientes iniciaram tratamento específico para o vírus após 48 horas de início dos sintomas, sendo que todas (100%) tiveram complicações. As radiografias do momento da internação evidenciaram infiltrado intersticial peri-hilar e consolidação. **Conclusão:** O presente estudo sugere que as características da infecção pelo vírus H1N1 nas gestantes admitidas no HUUFMA se assemelham às características de outras gestantes estudadas em pesquisas nos diversos lugares do mundo.

Palavras-chave: Gestantes. Vírus da Influenza A, subtipo H1N1. Febre. Fatores de risco.

Abstract

Introduction: Pregnant women are at increased risk for influenza and its complications. **Objective:** Evaluate the systemic involvement and the treatment of pregnant women infected with Influenza A virus, H1N1 subtype. **Methods:** Descriptive and retrospective study, documentary type. We reviewed the radiological, clinical and demographic aspects of all cases of pregnant women infected with H1N1 virus hospitalized in the Obstetrics and Gynecology Sector of University Hospital of the Federal University of Maranhão. **Results:** Ten cases of pregnant women infected with H1N1 virus were analyzed. The average age of patients was $20,9 \pm 4,7$, ranging between 14 e 30 years. At the onset of symptoms, 5 (50%) women were in the third trimester of pregnancy, and of these amount, 4(80%) had complications. Fever was the most common symptom, being present in all cases. Five (50%) women had, in addition to pregnancy, at least one risk factor to develop complications. Seven (70%) patients had complications, of which 3 (42,9%) had risk factors. Two (20%) patients subsequently died. Five (50%) patients started specific treatment for the virus 48 hours after the onset of symptoms, and from these amount, all (100%) of them had complications. Interstitial perihilar infiltrate and consolidation were seen in radiographs at admission. **Conclusion:** The present study suggest that the characteristics of the infection due to H1N1 I pregnant women, admitted in HUUFMA are similar to the characteristics in other pregnant women observed in a variety of other researches around the world.

Keywords: Pregnant women. Influenza A virus, H1N1 subtype. Fever. Risk Factors.

Introdução

Em abril de 2009, houve um aumento do número de casos de pneumonia notificados no sistema de vigilância em saúde mexicano, o qual se relacionou, posteriormente, com um novo subtipo de vírus influenza A, o H1N1¹. O vírus se propagou rapidamente pelo continente americano e, em seguida, estendeu-se para outras partes do mundo². Em 11 de junho de 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado pandêmico³.

Estudos recentes mostram que muitos dos fatores de risco associados a complicações por influenza sazonal também têm sido encontrados em indivíduos com influenza A H1N1 admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Dentre esses fatores destacam-se doenças crônicas, obesidade, condições relacionadas à imunodepressão, tabagismo e gravidez⁴⁻⁷.

Os efeitos da influenza durante a gravidez têm sido notados em pandemias anteriores, havendo um aumento da mortalidade nesse grupo comparado ao restante da população⁸⁻¹¹.

Gestantes têm um risco aumentado para influenza e suas complicações, pois durante a gestação ocorrem alterações no organismo materno, sendo algumas delas consideradas como possíveis explicações para a suscetibilidade das gestantes a formas graves de influenza A H1N1. São exemplos dessas alterações as mudanças no sistema imune para acomodar o feto em desenvolvimento, diminuindo, portanto, a habilidade desse sistema em combater infecções. Além desse fator, a pressão no diafragma causada pelo aumento uterino, a diminuição do volume corrente pulmonar, o edema e congestão local contribuem para a pneumonia e Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)^{8,12}.

¹ Professora Doutora da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

² Aluno do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.
Contato: Marília da Glória Martins. E-mail: martinsm@elo.com.br

Uma estimativa calculada pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) entre abril e junho de 2009, estabeleceu que entre 8% e 16% de todas as mortes por A H1N1 foi de gestantes, que representam 1% da população^{7,13}. Observações preliminares da Vigilância Sanitária do Reino Unido (UKOSS) mostraram que 18% das gestantes admitidas com complicações por influenza A H1N1 ficaram internadas em UTI¹².

Um estudo realizado em gestantes com diagnóstico comprovado ou provável de influenza A H1N1 demonstrou que, durante o primeiro mês do surto, 11 dos 34 casos foram hospitalizados e que a taxa de admissão hospitalar de mulheres grávidas era quatro vezes maior que a da população¹³.

Em 10 de agosto de 2010, a Organização Mundial da Saúde anunciou o início da fase pós-pandêmica da Influenza A H1N1 de 2009. Ou seja, o vírus continua circulando no mundo, porém juntamente com outros vírus da influenza sazonal e com intensidade diferente entre os países. No entanto, a OMS alerta que, mesmo com a mudança de nível, o monitoramento e as ações preventivas devem continuar, especialmente em relação aos grupos mais vulneráveis para desenvolver formas graves da doença¹⁴.

Sendo a gestação um importante fator de risco para complicações pelo vírus influenza A H1N1⁸⁻¹¹, o presente estudo tem o objetivo de analisar o perfil epidemiológico e o comprometimento sistêmico de gestantes infectadas, internadas no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Universitário (HUUFMA).

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo com as gestantes internadas no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do HUUFMA nos meses de março e abril de 2010 com infecção pelo vírus Influenza A H1N1, sendo o diagnóstico laboratorial confirmado pela coleta da secreção da nasofaringe.

A coleta de dados foi realizada por meio da investigação nos prontuários sendo a amostra de 10 casos. A análise incluiu avaliações clínicas, laboratoriais e de imagem. Quanto à avaliação clínico-epidemiológica, foram levantados dados referentes à idade, profissão, paridade, idade gestacional, história de exposição ao vírus, presença de alterações patológicas na gestação atual e em anteriores, sintomas e sinais presentes no início do quadro de infecção pelo A H1N1.

A avaliação do tratamento foi feita baseada em sua duração, medicamento específico utilizado, início da droga em relação ao aparecimento dos sintomas sendo observados as contraindicações e efeitos colaterais. A avaliação do comprometimento pulmonar foi realizada pela análise de radiografias realizadas no momento da internação.

Os dados coletados foram organizados e tabulados em um banco de dados utilizando-se o Microsoft® Excel®, para realizar a análise descritiva. Os principais resultados estão apresentados em tabelas e gráficos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUUFMA, protocolo 002497/2010, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Resultados

Foram estudados 10 casos de gestantes infectadas pelo vírus influenza A H1N1, sendo todos os casos confirmados por exames laboratorial.

A idade das gestantes foi distribuída da seguinte forma: 3 (30%) < 18 anos, 4 (40%) de 18 a 29 anos e 3 (30%) ≥ 30 anos, sendo a média de idade $20,9 \pm 4,7$, variando entre 14 e 30 anos. Segundo a ocupação, 4 (40%) mulheres eram estudantes, 2 (20%) eram donas de casa, 2 (20%) eram vendedoras, 1 (10%) era empregada doméstica e 1 (10%) era manicure. Todas as gestantes nasceram no Maranhão, sendo que 8 (80%) eram procedentes da capital, 2 (20%) do interior do Maranhão. Três (30%) pacientes apresentavam história de abortamento espontâneo em gestações anteriores. Três (30%) mulheres eram primigestas, 4 (40%) tiveram entre 2 e 3 gestações e 3 (30%) apresentaram 4 ou mais gestações.

Nenhuma gestante teve história de viagem à local com grande incidência de casos de influenza A H1N1 nas semanas que precederam a infecção. Três (30%) gestantes tiveram contato com parentes próximos que apresentaram síndrome gripal ou resfriado na semana que precedeu o início dos sintomas e 7 (70%) não relataram história de exposição ao vírus.

Os sinais e sintomas referidos por todas foram febre (acima de 38,5°C), tosse, calafrios, dispnéia, dor torácica, cefaléia, dor de garganta e mialgia (Figura 1).

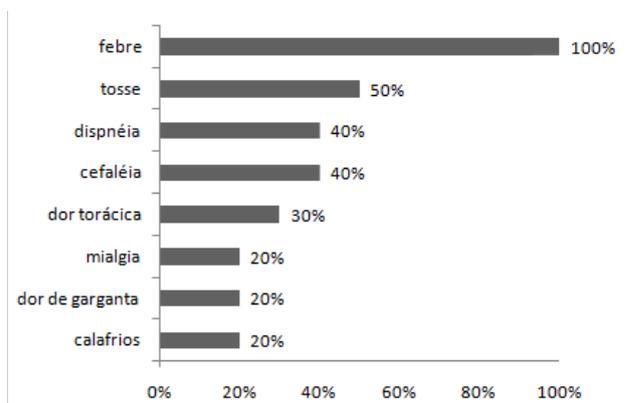


Figura 1 - Principais sintomas iniciais apresentados em gestantes com A H1N1. HUUFMA, São Luís - MA, 2010.

Quatro (40%) pacientes apresentaram Síndrome Respiratória Aguda Grave no momento da internação. No período de início dos sintomas, 2 (20%) mulheres estavam no primeiro trimestre de gestação, 3 (30%) no segundo e 5 (50%) no terceiro. Dentre as gestantes estudadas, 5 (50%) tinham fatores de risco para evolução com complicações associados à A H1N1, 1 (10%) apresentava obesidade, 1 (10%) era portadora de Hipertensão Arterial Crônica, 2 (20%) eram portadoras de asma e 1 (10%) era fumante. Das gestantes 7 (70%) apresentaram complicações, sendo que 1 (10%) complicou com pielonefrite, 1 (10%) apresentou disúria e piúria, 2 (20%) evoluíram com abortamento, 1 (10%) evoluiu para insuficiência respiratória, permanecendo em UTI por 7 dos 9 dias de internação e 2 (20%) evoluíram para insuficiência respiratória seguida de óbito, permanecendo em UTI por 5 e 9 dos 8 e 11 dias de internação, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Complicações por trimestre de gestação em gestantes com A H1N1. HUUFMA, São Luís - MA, 2010.

Complicações	1º Trimestre		2º Trimestre		3º Trimestre		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pielonefrite	1	14,3	-	-	-	-	1	14,3
Disúria + Piúria	-	-	-	-	1	14,3	1	14,3
Insuficiência Respiratória	-	-	-	-	1	14,3	1	14,3
Insuficiência Respiratória + óbito	-	-	1	14,3	1	14,3	2	28,6
Abortamento	1	14,3	-	-	1	14,2	2	28,5
Total	2	28,6	1	14,3	4	57,1	7	100

Em nenhum caso houve antecipação do parto por decisão médica. Nas pacientes que evoluíram para o óbito houve, também, óbito fetal. A média de dias de internação para as pacientes que não necessitaram de UTI foi de $4,3 \pm 1,2$ dias. Dentre as gestantes que apresentaram complicações, 3 (43,9%) possuíam fatores de risco além da gestação.

Após o aparecimento dos sintomas, 1 (10%) das gestante procurou assistência médica nas primeiras 24 horas, 7 (70%) gestantes entre 24 e 48 horas e 2 (20%) com 48 horas ou mais. Todas as pacientes foram tratadas com Oseltamivir no esquema de 75mg de 12 em 12 horas. Uma (10%) paciente iniciou tratamento específico com esse medicamento antes das 24 horas do início dos sintomas, 4 (40%) com 24 a 48 horas, 5 (50%) após 48 horas, não ultrapassando 72 horas. Duas (20%) pacientes foram tratadas por 4 dias, 2 (20%) por 5 dias, e 6 (60%) foram tratadas por 6 dias, sendo a média de dias de tratamento de $5,4 \pm 0,8$ dias. Nenhuma paciente apresentou contraindicações ao tratamento e nem efeitos colaterais documentados (Tabela 2).

Tabela 2 - Complicações em gestantes com A H1N1 em relação ao início do tratamento. HUUFMA, São Luís - MA, 2010.

Complicações	< 24 horas		24-48 horas		> 48 horas		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pielonefrite	-	-	-	-	1	14,3	1	14,3
Disúria + Piúria	1	14,3	-	-	-	-	1	14,3
Insuficiência Respiratória	-	-	-	-	1	14,3	1	14,3
Insuficiência Respiratória + óbito	-	-	-	-	2	28,5	2	28,5
Abortamento	-	-	1	14,3	1	14,3	2	28,6
Total	1	14,3	1	14,3	5	71,4	7	100

O comprometimento pulmonar foi avaliado pelas radiografias, em incidências ântero-posterior e perfil, solicitadas no momento da internação. Apenas 8 gestantes possuíam radiografias, e destas 2 apresentaram alterações relacionada a infiltrado intersticial peri-hilar e consolidação em metade inferior do pulmão esquerdo e 1 apresentou infiltrado intersticial peri-hilar e consolidação em metade inferior do pulmão direito evoluindo com insuficiência respiratória.

Discussão

Este estudo faz uma abordagem dos diversos aspectos referentes à infecção pelo vírus A H1N1 em gestantes.

A infecção causada pelo vírus Influenza A H1N1 apresenta um largo espectro de sintomas iniciais¹³. No presente estudo, a febre foi encontrada em todos os casos, seguida de tosse, encontrada em metade dos casos, além de outros sintomas menos frequentes. Na população em geral, pesquisas revelam que a ausência de febre é relatada em 8 a 32% dos casos de doença leve a moderada¹⁵.

Estudo realizado por Shimada *et al.*¹⁶, comprovou que a maioria dos pacientes apresenta a forma clássica da doença, caracterizada por febre e tosse, podendo ser acompanhada de dor de garganta e rinorréia sendo ainda comuns os sintomas sistêmicos, como os gastrointestinais. Em mulheres grávidas, essa apresentação clínica foi encontrada por Jamieson *et al.*¹³, em um importante estudo americano sobre gestantes com A H1N1.

Diversos fatores, considerados de risco, estão relacionados à maior gravidade pelo vírus H1N1^{15,16}. Na presente pesquisa, dentre as gestantes que apresentaram complicações, a minoria apresentava, algum fator de risco. Porém, Siston *et al.*¹⁷, mostraram que a probabilidade para complicações é muito maior entre gestantes portadoras de fatores de predisponentes, revelando aumento de até 55,3% e 78,3% no riscos de hospitalização e morte respectivamente.

No início da pandemia, em 2009, a letalidade média observada no mundo era de 0,4% para a população em geral¹⁸. Porém, como os casos leves, que constituem a maioria, passaram a não ser investigados e notificados, e o Ministério da Saúde e a Organização Mundial da Saúde não divulgaram mais a letalidade do vírus Influenza A H1N1¹⁹. Em relação às gestantes, Jamieson *et al.*,¹³ descreveram 34 pacientes, das quais 1 evoluiu para óbito, enquanto que a presente pesquisa demonstrou uma proporcionalidade maior de óbitos quando comparada a esse estudo.

Neste estudo, a maioria das pacientes que evoluíram com complicações estava no terceiro trimestre de gestação, assemelhando-se aos resultados encontrados em outros estudos, nos quais gestantes com início dos sintomas apresentaram maior proporção de complicações e de mortes¹⁷. Pesquisas anteriores sobre influenza sazonal já mostravam existir um risco aumentado para complicações nesse trimestre da gestação^{10,9}.

O tempo de início de tratamento com o antiviral observado na presente pesquisa foi de, no máximo, 72 horas após os primeiros sintomas, sendo que as pacientes que iniciaram tratamento após 48 horas evoluíram com mais complicações que as pacientes que iniciaram precocemente. É recomendado que o tempo de início do tratamento com o antiviral seja de até 48 horas após o aparecimento dos sintomas²⁰. No entanto, estudos mostram benefício mesmo após esse intervalo¹⁷.

O tratamento precoce está associado à redução do tempo de doença, da severidade dos sintomas, da mortalidade, da incidência de complicações secundárias e da necessidade de antibióticos^{21,22}.

Em muitos estudos o tratamento foi iniciado com mais de 48 horas após o início dos sintomas^{23,24}. Pesquisa realizada com mulheres australianas revelou que a média de dias de início do tratamento após os primeiros sintomas foi de 6 dias²³. Há hipóteses para explicar o atraso do início do tratamento, como a relu-

tância dos médicos e/ou das gestantes em relação ao uso do antiviral, receosos em causar malefícios ao feto²⁴. Apesar das incertezas quanto às consequências fetais com o uso desse medicamento, está bem esclarecido, que gestantes com suspeita de infecção pelo vírus A H1N1 devem receber tratamento empírico o mais precocemente possível²⁵.

Uma minoria de gestantes apresentou alterações em radiografias solicitadas no momento da internação. Os achados radiográficos foram bastante uniformes, uma vez que em todas as radiografias que mostraram alterações foi observado infiltrado intersticial e consolidação.

De acordo com estudo realizado por Aviram *et al.*,²⁶ sobre os achados radiográficos do momento da internação de pacientes com H1N1, demonstraram que radiografias iniciais normais não excluem uma evolução com resultados adversos, e que radiografias posteriores devem ser solicitadas de acordo com a situação clínica de cada paciente e destacam que a

principal alteração radiográfica à opacidade em vidro-fosco, encontrada em metade dos pacientes estudados refere-se à consolidação. Essa última representa uma infecção viral severa, a qual pode evoluir para insuficiência respiratória aguda ou para infecção bacteriana secundária²⁶.

Conclui-se que as características da infecção pelo vírus H1N1 nas gestantes internadas no HUUFMA foram semelhantes aos encontrados na literatura. O número pequeno de pacientes permite seu caráter descritivo, porém impossibilita estabelecer inferências estatísticas.

Agradecimentos

À Liga Acadêmica "AMAFETO" e ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HUUFMA pela contribuição e acesso aos dados da pesquisa.

À Suânia Lima e Jordana Cardoso pelo apoio na realização deste estudo.

Referências

1. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M *et al.* Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*, 2009; 361(7): 674-679.
2. Rizzo C, Declich S, Bella A, Caporali MG, Lana S, Pompa MG, *et al.* Enhanced epidemiological surveillance of influenza A (H1N1) in Italy. *Euro Surveill*, 2009; 14(27): 1-4.
3. World Health Organization. 2009 [acesso em 2010 set 20]. World now at the start of 2009 influenza pandemic; [aproximadamente 3 p.]. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html.
4. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, Torre A *et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*, 2009; 302(17): 1880-1887.
5. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, *et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA*, 2009; 302(17): 1872-1879.
6. Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ *et al.* Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*, 2009; 361(20): 1925-1934.
7. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J *et al.* Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*, 2009; 361(20): 1935-1944.
8. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis*, 2008; 14(1): 95-100.
9. Harris J. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA*, 1919; 72: 978-980.
10. Freeman D, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1960; 15(2): 212-213.
11. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*, 1998; 148(11): 1094-1102.
12. Boon LH, Tahir MA. Pandemic H1N1 2009 (swine flu) and pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 2010; 20(4): 101-106.
13. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, *et al.* H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*, 2009; 374(9688): 451-458.
14. World Health Organization. 2010 [acesso em 2010 out 20]. WHO recommendations for the post-pandemic period; [aproximadamente 2 p.]. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100810/en/index.html.
15. Cao B, Li X-W, Mao Y, Wang J, Lu H-Z, Chen Y-S, *et al.* Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*, 2009; 361(26): 2507-2517.
16. Shimada T, Gu Y, Kamiya H, Komiya N, Odaira F, Sunagawa T *et al.* Epidemiology of influenza A (H1N1) virus infection in Japan, May-June 2009. *Euro Surveill*, 2009; 14(24): pii19244.
17. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM *et al.* Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *JAMA*, 2010; 303(15): 1517-1525.
18. Ministério da Saúde. 2009 [acesso em 13 ago 2010]. Influenza A (H1N1); [aproximadamente 3 p.]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalleNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10377.
19. Medicina Net. São Paulo: Universidade de São Paulo. 2009 [acesso em 07 jul 2010]. Informativos sobre gripe suína - Influenza A (H1N1); [aproximadamente 3 p.]. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1848/revisao_sobre_gripe_suina_influenza_a_h1n1.htm.

20. Cheng A, Dwyer R, Kotsimbos A, Starr M, Korman TM, Buttery JP *et al.* ASID/TSANZ guidelines: treatment and prevention of H1N1 influenza 09 (human swine flu) with antiviral agents. *Med J Aust*, 2009; 191(3): 1-8.
21. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA, California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. *N Engl J Med*. 2010; 362(1): 27-35.
22. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, *et al.* Early administration of oral Oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother*, 2003; 51(1): 123-129.
23. The ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ*, 2010; 340: 1279.
24. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*, 2009; 181 (1-2): 55-8.
25. CDC Health Alert Network (HAN) Info Service Message. 2009 [acesso em 2010 ago 22]. Recommendations for early empiric antiviral treatment in persons with suspected influenza who are at increased risk of developing severe disease; [aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/H1N1flu/HAN/101909.htm>.
26. Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J, Rogowski O, Rosen G, Weinstein I, *et al.* H1N1 Influenza: Initial Chest Radiographic Findings in Helping Predict Patient Outcome. *Radiology*, 2010; 255(1): 252-259.