

Contribuição dos autores: FMTB concepção e planejamento do projeto de pesquisa, obtenção, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do artigo. APL obtenção, análise e interpretação dos dados. LZM obtenção, análise e interpretação dos dados. MPS concepção e planejamento do projeto de pesquisa, obtenção, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do artigo. EVRGP obtenção, análise e interpretação dos dados. MMCNS concepção e planejamento do projeto de pesquisa, obtenção, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do artigo.

Contato para correspondência:
Fernanda Modesto Tolentino Binhardi

E-mail:
fernanda.tolentino@ial.sp.gov.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios e Instituto Adolfo Lutz

Recebido: 23/03/2020

Aprovado: 12/03/2021



Síndrome respiratória aguda grave por influenza: perfil epidemiológico de pacientes da região noroeste do estado de São Paulo, Brasil

Severe acute respiratory syndrome caused by the influenza virus: Epidemiological profile of patients in the Northwestern region of São Paulo state, Brazil

Fernanda Modesto Tolentino Binhardi¹; Ana Paula Lemos¹; Laisla Zanetoni Martins¹; Milena Polotto de Santi¹; Erica Valesa Ramos Gomes Pagnoca¹; Márcia Maria Costa Nunes Soares¹

RESUMO

Introdução: O vírus Influenza, um dos maiores desafios de saúde pública do mundo, causa epidemias anuais recorrentes com infecções respiratórias agudas que apresentam manifestações que variam de quadros leves a complicações fatais. **Objetivos:** Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes hospitalizados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por Influenza na região Noroeste Paulista do Brasil. Adicionalmente, verificar a sazonalidade da gripe e a prevalência do vírus Influenza na população desta região. **Métodos:** estudo transversal retrospectivo com levantamento de dados de exames de pacientes internados em hospitais da região noroeste do estado de São Paulo, Brasil, no período de janeiro a dezembro de 2018. **Resultados:** Foram analisados os resultados de 1712 amostras, das quais, 430 (25%) foram positivas para o vírus influenza, destas 417 (97%) foram positivas para Influenza A e 13 (3%) positivas para Influenza B. Com relação à faixa etária, 53,7% das amostras eram de pacientes pertencentes a grupos de risco, sendo 418 amostras (24,4%) de idosos acima de 60 anos e 501 (29,3%) amostras de crianças menores de cinco anos. Cerca de 89% das amostras positivas foram provenientes de pacientes não vacinados. **Conclusão:** Concluiu-se que houve predomínio do vírus Influenza A em idosos e crianças, ambos considerados importantes grupos de risco. Além disso, foi evidenciada a importância da vacinação para a redução dos casos positivos. A detecção e identificação precoce possibilitam o tratamento correto, a diminuição do tempo de internação e seus custos e minimizam os riscos de evolução para casos graves e óbito. Cabe ressaltar a importância de medidas de prevenção que devem ser mantidas e fortalecidas, principalmente, a vacinação.

Palavras-chave: Síndrome Respiratória Aguda Grave; Influenza Humana; Diagnóstico; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: The Influenza virus, one of the biggest public health challenges in the world, causes recurrent epidemics with acute respiratory infections that present manifestations that vary from mild conditions to fatal complications. **Objectives:** To characterize the epidemiological profile of hospitalized patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) caused by Influenza Virus in the Northwestern region of São Paulo state, Brazil. Additionally, to verify the seasonality of influenza and the prevalence of the Influenza virus in the population of this region. **Methods:** A cross-sectional retrospective study was carried out. Data from patients admitted to hospitals in the Northwestern region of the state of São Paulo, Brazil, from January to December 2018 were collected. **Results:** Results of 1712 samples were analyzed. Of these, 430 (25%) were positive for the influenza virus, being 417 (97%) positive for Influenza A and 13 (3%) positive for Influenza B. According to age group, 53.7% were from patients of risk group. Of these, 418 samples (24.4%) were from elderly people (over 60 years old) and 501 (29.3%) samples from children under five years old. It was important to point out that 89% of the positive samples were from unvaccinated patients. **Conclusion:** In conclusion, there was a predominance of the Influenza A virus in the elderly and children, both considered important risk groups. Furthermore, the importance of vaccination to reduce positive cases was highlighted. Early detection and identification can provide effective treatment; reducing hospitalization time and costs, and minimizing the risk of progression to severe cases and death. It is worth emphasizing the importance of prevention measures that must be maintained and strengthened, especially, vaccination.

Keywords: Severe Acute Respiratory Syndrome; Influenza Human; Diagnosis; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

O vírus influenza representa um dos maiores desafios de saúde pública do mundo. Responsável por epidemias anuais recorrentes causa infecções respiratórias agudas com manifestações clínicas que variam desde quadros leves como rino-faringites até pneumonia viral com complicações fatais¹. A cada ano, estima-se que haja um bilhão de casos em todo o mundo². Resulta em cerca de três a cinco milhões de casos graves e 290 mil a 650 mil mortes por doenças respiratórias relacionadas à influenza, sendo os tipos A e B os de maior importância clínica³.

Existem vários subtipos de influenza A, mas os vírus que circulam atualmente e infectam os seres humanos são os subtipos A (H3N2) e A (H1N1). O subtipo A H1N1pdm09 foi identificado pela primeira vez, em 2009, na primeira pandemia de Influenza do século 21, e desde então tem circulado concomitantemente com outros vírus sazonais no período pós-pandêmico⁴⁻⁵. Estes vírus apresentam elevada transmissibilidade devido à sua alta variabilidade genética, capacidade de adaptação e curto período de incubação, atingindo todas as faixas etárias num curto espaço de tempo⁴.

Neste estudo realizou-se uma análise retrospectiva dos resultados obtidos nos exames laboratoriais para detecção do vírus influenza em amostras de pacientes internados em hospitais da região noroeste do estado de São Paulo com infecção respiratória aguda grave, no período de janeiro a dezembro de 2018. Os objetivos foram determinar o perfil epidemiológico dos pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por influenza e relatar a sazonalidade da gripe e a prevalência do vírus influenza na população dessa região.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo com levantamento de banco de dados. Foram analisados os resultados de 1712 amostras de secreção respiratória e 27 fragmentos do trato respiratório dos casos de óbitos, provenientes de pacientes internados em hospitais da região noroeste do estado de São Paulo (Tabela 1). As amostras foram enviadas para análises ao Centro de Laboratório Regional Instituto Adolfo Lutz São José do Rio Preto – X (CLR IAL SJRP), no período de janeiro a dezembro de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 30692720.8.0000.0059).

A estratégia de busca dos dados aconteceu em duas fases, sendo a primeira fase de obtenção das informações relacionadas ao quadro clínico e sintomas apresentados, contidas nas fichas de notificação de cada paciente. Na segunda fase, os resultados de Biologia Molecular (qPCR) foram obtidos das planilhas de exames laboratoriais do laboratório de referência. O critério de SRAG incluiu amostras de indivíduos de qualquer idade com doença respiratória aguda que foram internados com sinais de gravidade. Todos os óbitos com quadro clínico de doença respiratória aguda grave, independentemente dos sintomas apresentados, foram considerados como caso suspeito de SRAG. Foram excluídas as amostras provenientes de pacientes não internados, ou quando a internação e coleta das amostras ocorreram fora do período do estudo.

RESULTADOS

No período do estudo foram recebidas 1712 amostras de secreção respiratória provenientes de pacientes com sinais e sintomas suspeitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Destas, 919 (53,7%) eram de pacientes pertencentes aos grupos de risco, sendo 418 amostras (24,4%) de idosos acima de 60 anos e 501 (29,3%) de crianças menores de cinco anos. A distribuição das amostras é apresentada na Figura 1.

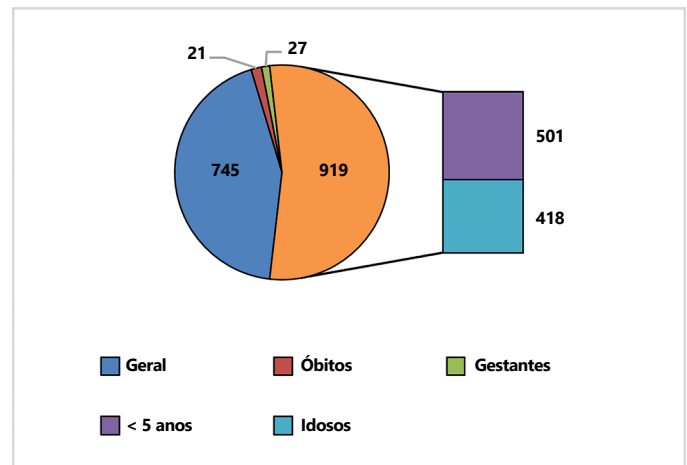


Figura 1. Distribuição das amostras suspeitas de SRAG enviadas ao CLR IAL SJRP no período de janeiro a dezembro de 2018.

A positividade para o vírus influenza encontrada nas amostras de secreção respiratórias foi de 25% (430/1712). Destas, 417 amostras (97%) foram positivas para influenza A e 13 amostras (3%) positivas para influenza B. Dentre as amostras positivas para influenza A, 338 (81%) foram da linhagem H1N1pdm09 (H1N1) e 77 (18,5%) H3 linhagem sazonal (H3). Além destas, duas amostras (0,5%) foram positivas para influenza A não subtipado. A distribuição dos casos positivos por município solicitante é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Casos positivos para influenza de pacientes internados em hospitais da região noroeste do estado de São Paulo, Brasil, distribuídos por município solicitante, durante 2018.

Municípios Solicitantes	Total Amostras	Amostras Positivas	Influenza A		Influenza B
			H1N1	H3	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
São José do Rio Preto	874	188 (21,5)	156 (83)	29 (15,4)	3 (1,6)
Catanduva*	346	113 (32,7)	78 (69)	27 (23,9)	6 (5,3)
Fernandópolis	110	26 (23,6)	21 (80,8)	4 (15,4)	1 (3,8)
Votuporanga	89	15 (16,9)	8 (53,3)	6 (40)	1 (6,7)
Tanabi	82	24 (29,3)	21 (87,5)	3 (12,5)	-
Jales	70	24 (34,3)	17 (70,8)	5 (20,8)	2 (8,3)
Tabapuã	50	7 (14)	5 (71,4)	2 (28,6)	-
Santa Fé do Sul	40	21 (52,5)	21 (100)	-	-
Mirassol	13	0 (0)	-	-	-
Nova Granada	11	3 (27,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	-
Pirangi	8	4 (50)	4 (100)	-	-
Potirendaba	6	3 (50)	3 (100)	-	-
Ibirá	6	1 (16,7)	1 (100)	-	-
Jaci	3	0 (0)	-	-	-
Novo Horizonte	2	0 (0)	-	-	-
Neves Paulista	1	1 (100)	1 (100)	-	-
Mirandópolis	1	0 (0)	-	-	-

*Catanduva: 1,8% positivo para Influenza A não subtipado.

A maior positividade foi detectada no segundo quadrimestre, com 81% (349/430) dos casos positivos, sendo Maio o mês com o maior número de casos, 149 (34,6%; Figura 2).

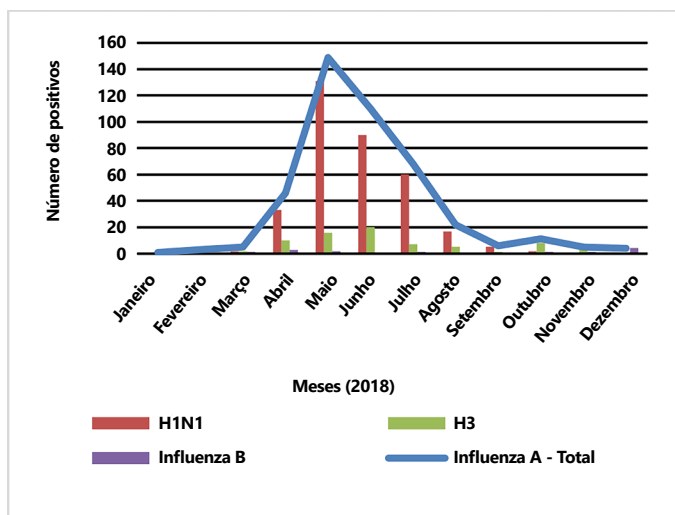


Figura 2. Perfil sazonal da positividade para influenza nas amostras, de pacientes internados em hospitais da região noroeste do estado de São Paulo, Brasil, no período de janeiro a dezembro de 2018.

O gênero feminino foi predominante entre as linhagens de influenza A, sendo aproximadamente 54% (182/338) e 58% (45/77) para H1N1pdm09 e H3, respectivamente. Com relação ao vírus influenza B; o gênero masculino prevaleceu em 61,5% (8/13) das amostras.

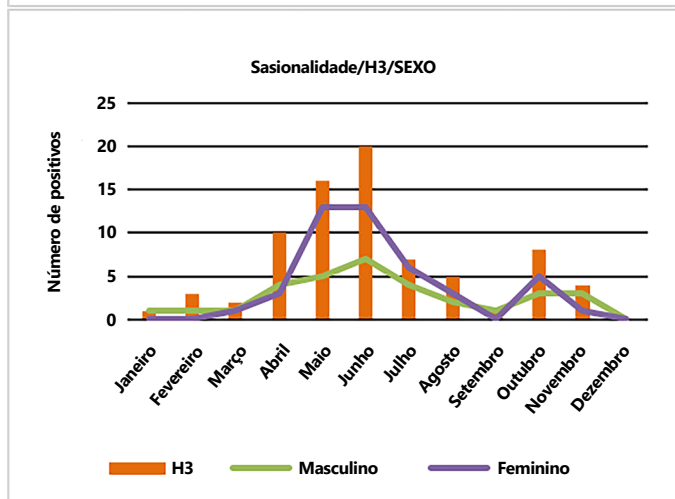
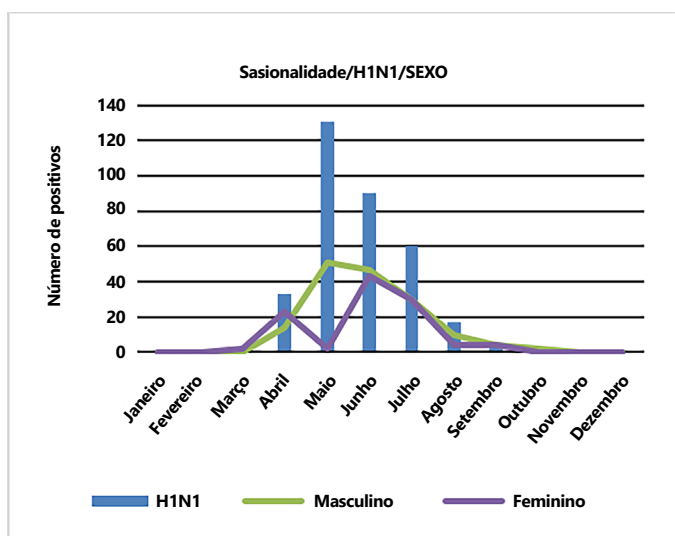


Figura 3. Perfil sazonal de ocorrência da influenza H1N1 e H3 em relação ao sexo masculino e feminino, de pacientes internados em hospitais da região noroeste do estado de São Paulo, Brasil, no ano de 2018.

Outro dado importante dentre as amostras positivas, foi em relação à vacinação, onde aproximadamente 89% (382/430) das amostras eram de pacientes que não foram vacinados. Das 21 amostras de gestantes, seis (28,6%) foram positivas para influenza A H1N1pdm09, não sendo detectado nenhum outro subtipo. Além disso, entre as amostras provenientes de 27 óbitos, cinco (18,5%) foram confirmados terem sido por influenza A H1N1pdm09, sem relatos de comorbidades associadas e todos os pacientes não vacinados. A faixa etária destes óbitos variou entre 36 a 87 anos, sendo dois do sexo feminino e três do sexo masculino.

Os sinais e sintomas mais relatados foram desconforto respiratório, tosse e febre e as principais comorbidades foram doença cardiovascular, diabetes *mellitus* e obesidade (Tabela 2).

Tabela 2. Sinais, sintomas e comorbidades apresentados por pacientes infectados com vírus influenza e internados em hospitais da região noroeste do estado de São Paulo, Brasil, durante 2018.

	Influenza A H1N1	Influenza A H3	Influenza B
Sinais e Sintomas			
Desconforto respiratório	172	132	34
Diarréia	2	0	2
Dor de garganta	41	28	10
Febre	111	79	24
Mialgia	7	6	1
Saturação de O2 <95%	54	42	9
Tosse	120	84	29
Vômito	7	6	1
Outros	1	1	0
Comorbidades			
Asma	2	1	1
Diabetes Mellitus	10	8	2
Doença cardiovascular	16	9	5
Doença hepática	1	1	0
Doença renal	2	1	1
Imunodepressão	3	1	2
Obesidade	8	6	2
Outra Pneumopatia	6	3	3
Outros	2	1	1

O dado apresentado corresponde ao número de casos positivos que apresentou cada sinal, sintoma ou comorbidade.

DISCUSSÃO

Este estudo relatou o resultado da circulação do vírus influenza no período de janeiro a dezembro de 2018, por meio de uma vigilância ativa realizada em amostras de pacientes hospitalizados. Também, avaliando a sazonalidade da gripe nesta região, a circulação de vírus correlacionada com as estações climáticas, além de analisar o quadro clínico epidemiológico dos pacientes e a evolução clínica com relatos de óbitos.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a atividade dos vírus influenza permaneceu baixa na maioria dos países tropicais da América do Sul. No informe técnico anual, divulgado pelo Centro de Vigilância Epidemiológica⁶, até a semana epidemiológica (SE) 45 de 2018, foram notificados no Brasil pouco mais de 33 mil casos de SRAG, sendo que 92,2% foram confirmados para influenza A. Destes, 63% eram H1N1pdm09 (H1N1), 26% H3 linhagem sazonal (H3) e 10,4% influenza A não subtipado. Esta mesma positividade foi observada em todo o Estado de São Paulo.

Sendo assim, nossos achados corroboram parcialmente com estes dados, pois foram observadas maiores prevalências de casos por H1N1pdm09 (H1N1), com percentual de 81% e relativamente menor para influenza A não subtipado, com percentual de apenas 0,5%.

Os achados deste estudo evidenciaram o comportamento sazonal do vírus influenza, com maior número de casos entre as SE 18 a 26, correspondentes às estações de temperaturas mais amenas nessa região, e a circulação concomitante de mais de um tipo de influenza, como habitual. Em estudo realizado por Faggion e colaboradores⁷, que estudaram a sazonalidade do vírus influenza em um período de dois anos, foi observado que os casos de gripe foram mais frequentes entre os meses de junho e julho, um pouco mais tardio quando comparado ao nosso estudo que apresentou o maior número de casos entre abril e maio. Em ambos os estudos, evidenciou-se uma associação entre taxas de influenza e diminuição da temperatura.

Estudos sobre sazonalidade da influenza no Brasil mostram distintos padrões de circulação viral em todo o território, devido às condições climáticas de cada região⁸⁻¹⁰. Este fato pode impactar na eficácia da vacina, como mostra o estudo desenvolvido por Raboni e colaboradores¹⁰, realizado em três hospitais brasileiros localizados em cidades com diferentes condições climáticas: Curitiba (Sul), Rio de Janeiro (Sudeste) e Fortaleza (Nordeste). Neste estudo, foi constatado que na região nordeste do Brasil, a circulação viral foi mais prevalente no primeiro quadrimestre do ano, coincidindo com o período de alta umidade, tendo a campanha de vacinação ocorrido em um período pós-sazonal, possivelmente justificando a baixa efetividade da vacinação no mencionado estudo.

As faixas etárias mais acometidas no estudo atual foram de crianças menores de cinco anos e idosos acima de 60 anos, representando aproximadamente 54% dos casos. Estes dados ratificam a importância de priorizar estes grupos devido às evidentes vulnerabilidades e ao maior risco para o agravamento da doença. Outro achado relevante observado neste estudo, foi em relação à vacinação, sendo aproximadamente 89% das amostras positivas para influenza, provenientes de pacientes não vacinados, apesar da vacinação ser reconhecida como a medida preventiva mais eficaz contra a influenza e suas complicações¹¹. Diversos estudos demonstram a efetividade da vacinação na redução da mortalidade por causas relacionadas à influenza, após o início das campanhas de vacinação¹²⁻¹³.

Com relação ao grupo de gestantes, 28,6% das amostras de gestantes foram positivas para influenza A, sendo todas H1N1pdm09. Na pandemia de 2009, as gestantes apresentaram um risco seis vezes maior de hospitalizações, internações em Unidade de Terapia Intensiva e óbitos em comparação com a população em geral¹⁴. A taxa de mortalidade de mulheres gestantes durante a pandemia foi em torno de 22%¹⁵⁻¹⁶. Além disso, crianças nascidas de mulheres com influenza tiveram um risco maior de nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, internação em UTI e óbito¹⁴⁻¹⁷. Os achados deste estudo ratificam a necessidade de maiores esforços, especialmente, dos serviços de saúde pública, para promover recomendações médicas da vacinação contra influenza na gravidez.

Durante o período do estudo, ocorreram cinco óbitos por influenza A H1N1pdm09, de pacientes sem relatos de comorbidades associadas e não vacinados. Dentre estes, dois eram idosos com mais de 60 anos, do sexo masculino. Durante o período do estudo, em todo o estado de São Paulo ocorreram 577 óbitos por influenza, sendo que destes, 74,5% foram por influenza A H1N1pdm09 e, aproximadamente, 33% eram idosos com idade igual ou superior a 60 anos⁶. Estes achados reiteram a importância da vacinação nos grupos de riscos.

Frequentemente, os sintomas clínicos associados à influenza são febre, tosse, mialgia e dor de cabeça. Adicionalmente, sintomas gastrointestinais podem ocorrer em casos da infecção por influenza B¹⁸⁻¹⁹. Em estudo realizado por Mohammad e colaboradores¹⁹ com amostras de 723 pacientes, o principal sintoma documentado foi tosse, em 83% dos pacientes analisados, seguido por febre (61%), dor de cabeça / mialgia (31%) e secreção (26%). Entretanto, a tríade completa de tosse, febre e mialgia estiveram presentes apenas em 26% dos pacientes analisados.

Neste estudo, o desconforto respiratório foi o sintoma mais frequentemente relatado, seguido por tosse, febre e mialgia. Este resultado era esperado, considerando-se que as amostras eram provenientes de pacientes hospitalizados com suspeita de SRAG. A tríade completa de tosse, febre e mialgia foi observada em 54,2% dos pacientes. Dois pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais, porém ambos foram positivos para Influenza H3 linhagem sazonal (H3).

As principais comorbidades encontradas neste estudo foram doença cardiovascular, diabetes *melittus* e obesidade. Estes dados corroboram com a literatura que descreve a hipertensão arterial e diabetes como as principais comorbidades, com incidência em torno de 76% nos casos de gripe A²⁰⁻²².

CONCLUSÃO

Os dados apresentados evidenciam a importância da investigação do vírus influenza na população. A detecção precoce do vírus influenza possibilita o tratamento correto, diminui o tempo de internação e, conseqüentemente, os seus custos, minimizando os riscos de evolução para casos graves e óbito. Sobretudo, pode evitar a disseminação destes agentes virais no ambiente hospitalar e comunitário, prevenindo a ocorrência de surtos e ou epidemias.

Ressalta-se a importância do monitoramento permanente destes vírus, destacando-se as recomendações de alerta e medidas de prevenção, principalmente, a vacinação, devem ser mantidas e fortalecidas.

REFERÊNCIAS

1. Jané M, Vidal MJ, Soldevila N, Romero A, Martínez A, Torner N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children hospitalized due to influenza A and B in the south of Europe, 2010-2016. *Sci Rep*. 2019;9:12853. doi: org/10.1038/s41598-019-49273-z
2. World Health Organization [homepage na Internet]. 2019 [acesso em fevereiro de 2020]. Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza by influenza transmission zone; [aproximadamente 1 tela]. Disponível em: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2019_11_11_influenza_update_354.jpg?ua=1
3. Ministério da Saúde. Informe Técnico. 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza [monografia na Internet]. Brasília (DF); 2019 [acesso em janeiro de 2020]. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2019-Informe-21%C2%AA-Campanha-Nacional-de-Vacina%C3%A7%C3%A3o-contr-a-Influenza.pdf>
4. Gomes EVR, Tolentino FM, Santi MP, Montanha JOM, Watanabe ASA. Avaliação situacional de influenza pós pandemia de 2009 - uma breve revisão. *Hansen Int*. 2015;40(1):33-45.
5. Mancinelli L, Onori M, Concato C, Sorge R, Chiavelli S, Coltella L, Raucci U, Reale A, Menichella D, Russo C. Clinical features of children hospitalized with influenza A and B infections during the 2012-2013 influenza season in Italy. *BMC Infect Dis*. 2016; 16, 6. doi: 10.1186/s12879-015-1333-x
6. Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Informe Técnico. Situação epidemiológica da Strag-Influenza [monografia na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Jan 16]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/influenza/doc/informe_tecnico_anual_influenza2018.pdf
7. Faggion HZ, Leotte J, Trombetta H, Pereira LA, Lapinski BA, Nogueira MB, et al. Influenza sentinel surveillance and severe acute respiratory infection in a reference Hospital in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;20:53:e20170498. doi: org/10.1590/0037-8682-0498-2017
8. Almeida IMLM, Ramos CV, Rodrigues DC, Sousa AC, Nascimento MLCAPC, Silva MVB, et al. Clinical and epidemiological aspects of microcephaly in the state of Piauí, northeastern Brazil, 2015-2016. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(4):466-74. doi: 10.1016/j.jped.2018.04.013
9. Alonso WJ, Viboud C, Simonsen L, Hirano EW, Daufenbach LZ, Miller MA. Seasonality of influenza in Brazil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. *Am J Epidemiol*. 2007, 165:1434-42. DOI: 10.1093/aje/kwm012.

10. Raboni SM, Moura FEA, Caetano BC, Avanzi VM, Pereira LA, Nogueira MB, et al. Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN): results of surveillance of influenza and other respiratory viruses in hospitalised patients in Brazil, 2015. *BMJ Open*. 2018;8(2):e017603. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017603
11. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23(1):214. doi: 10.1186/s13054-019-2491-9
12. Baselga-Moreno V, Trushakova S, McNeil S, Sominina A, Nunes MC, Draganescu A, et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016-2017 season in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *BMC Public Health*. 2019;19(1):487. doi: 10.1186/s12889-019-6713-5
13. Sato APS, Antunes JLF, Lima-Costa MFF, Andrade FB. Influenza vaccine uptake among older adults in Brazil: socioeconomic equality and the role of preventive policies and public services. *J Infect Public Health*. 2020;13(2):211-15. doi: 10.1016/j.jiph.2019.07.022
14. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):10-18. doi: 10.1016/j.ajog.2010.12.033
15. Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, Martinez-Romo M, Rubinson L, Jamieson DJ, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):S21-S30. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.038
16. Zhang PJ, Li XL, Cao B, Yang SG, Liang LR, Gu L, et al. Clinical features and risk factors for severe and critical pregnant women with 2009 pandemic H1N1 influenza infection in China. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):29. doi: 10.1186/1471-2334-12-29
17. Doyle TJ, Goodin K, Hamilton JJ. Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with 2009 pandemic influenza A (H1N1) illness in Florida, 2009-2010: a population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e79040. doi: 10.1371/journal.pone.0079040
18. Kaji M, Watanabe A, Aizawa H. Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients. *Respirol*. 2003;8(2):231-3. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.0047.x
19. Mohammad S, Korn K, Schellhaas B, Neurath MF, Goertz RS. Clinical characteristics of Influenza in Season 2017/2018 in a German Emergency Department: a retrospective analysis. *Microbiol Insights*. 2019;12:1-7. doi: 10.1177/1178636119890302
20. Lam PP, Coleman BL, Green K, Powis J, Richardson D, Katz K, et al. Predictors of influenza among older adults in the emergency department. *BMC Infect Dis*. 2016;16:615. doi: 10.1186/s12879-016-1966-4
21. Kshatriya RM, Khara NV, Ganjiwale J, Lote SD, Patel SN, Paliwal RP. Lessons learnt from the Indian H1N1 (swine flu) epidemic: predictors of outcome based on epidemiological and clinical profile. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(6):1506-9. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_38_18
22. Martinez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A, Torner N, Godoy P, Rius C, et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. *PLoS ONE*. 2019;14(1):e0210353. doi: 10.1371/journal.pone.0210353