

Perfil do COVID-19 e do H1N1: aspectos epidemiológicos e clínicos

Profile of COVID-19 and H1N1: epidemiological and clinical aspects

DOI:10.34119/bjhrv4n1-075

Recebimento dos originais: 10/12/2020

Aceitação para publicação: 10/01/2021

Luísa Guimarães Mendonça

Acadêmico do curso de medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

E-mail: luisagm@unipam.edu.br

João Gabriel Porto Lima

Acadêmico do curso de medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

E-mail: joaogpl@unipam.edu.br

Alexandre Junior Fenato

Acadêmico do curso de medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

E-mail: alexandrejf@unipam.edu.br

Hugo Ribeiro Vinhal de Sena

Acadêmico do curso de medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

E-mail: hugovinhal@unipam.edu.br

Marina Fagundes Paula

Acadêmico do curso de medicina

Instituição: Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

E-mail: marinafp@unipam.edu.br

Francisco de Assis Andrade

Docente no Centro Universitário de Patos de Minas-UNIPAM. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (1994). Especialista em Clínica Médica e Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Faculdade de Medicina

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (1998)

E-mail: franciscoaa@unipam.edu.br

Maura Regina Guimarães Rabelo

Docente no Centro Universitário de Patos de Minas-UNIPAM. Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia (1989). Mestrado em Promoção da Saúde pela Universidade de Franca (2018). Especialista em Saúde da Família e Comunidade

Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Especialista Docência em Saúde pelo IAMSPE.

E-mail: maura@unipam.edu.br

Natália de Fátima Gonçalves Amâncio

Docente no Centro Universitário de Patos de Minas-UNIPAM. Graduação em Fisioterapia pelo Centro Universitário de Patos de Minas (2010). Mestrado (2013), Doutorado (2016) e Pós-Doutorado (2020) em Promoção da Saúde pela Universidade de Franca. Especialista em Saúde Pública com Ênfase em Saúde da Família Pelo Centro Universitário de Patos de Minas. Especialista em Fisioterapia na Saúde da Mulher

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
E-mail: nataliafga@unipam.edu.br

RESUMO

A gripe ou influenza é causa de grande preocupação para a saúde pública mundial por ser altamente transmissível, ter a morbimortalidade agravada em alguns pacientes e pela capacidade de mutação antigênica dos vírus influenza A. Por consequência disso, o vírus H1N1 em 2009 ocasionou globalmente grande repercussão social e econômica. Já no cenário atual, a enfermidade causada pelo vírus COVID-19, caracterizada por uma doença respiratória aguda, a qual apresenta características semelhantes ao H1N1 e a sua repercussão. O presente estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico e epidemiológico das pandemias H1N1 e COVID-19 no que tange aos fatores de risco, transmissibilidade, sexo e faixa etária mais incidentes, países mais acometidos, órgãos mais afetados, sintomas e complicações, letalidade e mortalidade. Dessa forma, pesquisou-se sobre a descrição do perfil de duas enfermidades: H1N1 e COVID-19, cruzando os seguintes descritores: “COVID-19 e perfil”; “pandemia e H1N1”; “H1N1 e epidemiologia”; “pandemia e COVID-19”; “COVID-19 e características” e “COVID-19 e epidemiologia”. Após os resultados comparativos de vários artigos científicos sobre as duas doenças, conclui-se que o vírus H1N1 e SARS-CoV-2, apesar de serem vírus diferentes, a sintomatologia, as complicações e a transmissão das duas doenças são semelhantes, havendo a piora dos casos na presença de comorbidades e fatores de risco. Entretanto, devido ao seu aparecimento recente, o SARS-CoV-2, ainda necessita de mais pesquisas para melhor consolidação de um perfil epidemiológico e clínico específico.

Palavras-chave: Pandemia, H1N1, COVID-19, Perfil Clínico E Perfil Epidemiológico.

ABSTRACT

Flu or influenza is a cause of great concern for public health worldwide, as it is highly transmissible, its morbidity and mortality are aggravated in some patients, and the capacity for antigenic mutation of influenza A viruses. Therefore, the H1N1 virus in 2009 caused great globally social and economic repercussions. In the current scenario, the disease caused by the virus COVID-19, characterized by an acute respiratory disease, which has characteristics similar to H1N1 and its repercussion. The present study aims to describe the clinical and epidemiological profile of the H1N1 and COVID-19 pandemics with respect to the most incident risk factors, transmissibility, sex and age group, most affected countries, most affected organs, symptoms and complications, lethality and mortality. Thus, we researched the description of the profile of two diseases: H1N1 and COVID-19, crossing the following descriptors: “COVID-19 and profile”; “Pandemic and H1N1”; “H1N1 and epidemiology”; “Pandemic and COVID-19”; “COVID-19 and characteristics” and “COVID-19 and epidemiology”. After the comparative results of several scientific articles on the two diseases, it is concluded that the H1N1 and SARS-CoV-2 viruses, despite being different viruses, the symptoms, complications and

transmission of the two diseases are similar, with the worsening cases in the presence of comorbidities and risk factors. However, due to its recent appearance, SARS-CoV-2, still needs more research to better consolidate a specific epidemiological and clinical profile.

Keywords: Pandemia, H1N1, COVID-19, Clinical Profile And Epidemiological Profile.

1 INTRODUÇÃO

A influenza ou gripe é causa de grande preocupação para a saúde pública mundial por ser altamente transmissível, ter a morbimortalidade agravada em alguns pacientes e pela capacidade de mutação antigênica dos vírus influenza A. Por consequência disso, o vírus H1N1 em 2009 ocasionou grande repercussão social e econômica global (BRASIL, 2012). Constata-se no cenário atual, a enfermidade causada pelo vírus COVID-19, caracterizada por uma doença respiratória aguda, a qual apresenta características semelhantes ao H1N1 e a sua repercussão (WU, et al., 2020). Essas duas situações se enquadram na classificação de pandemia, que segundo Filho (2011) é conceituada como uma epidemia que afeta todo o mundo ou grandes áreas geográficas, atravessando fronteiras internacionais e, em geral, podendo atingir muitas pessoas.

Em abril de 2009, uma epidemia de doença respiratória aguda iniciou-se no México e nesse mesmo período, dois casos de infecção por Influenza A (H1N1) foram descritos nos Estados Unidos (GIRARD et al., 2010). Esta doença tomou grandes proporções e em 11 de junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elevou o nível de alerta pandêmico para o nível 6 (última fase), com evidência de transmissão interpessoal em pelo menos dois continentes (JÚNIOR et al., 2010).

Os casos leves de H1N1 foram autolimitados e apresentaram sintomas como os de uma gripe comum e incluíam: febre, tosse, cefaleia, dores no corpo, dor de garganta, coriza e náuseas. Vômitos e diarreias foram mais comuns quando comparada à uma influenza sazonal. A maioria dos pacientes se recuperavam em um período de uma semana sem tratamento (WHO, 2011).

A transmissão do vírus influenza ocorre de pessoa a pessoa de forma direta ou indireta, por meio de secreções respiratórias de pessoas infectadas (AMORIN et al., 2013). A confirmação diagnóstica é feita pela identificação do vírus por RT-PCR (transcriptase reversa seguida de polimerase chain reaction) em zaragatoa da naso e orofaringe (MAGALHÃES et al., 2012). As complicações mais graves incluem

pneumonia viral associada a lesões pulmonares graves, que resultavam em insuficiência respiratória e, às vezes, colapso circulatório e insuficiência renal (WHO, 2011).

Em agosto de 2009, na transição do período pandêmico para o pós-pandêmico, foram anunciadas cerca de 18.500 mortes confirmadas pelos laboratórios. Contudo, o número real de óbitos pode ter sido significativamente maior, pois muitas pessoas morreram sem serem testadas (WHO, 2011) e os diagnósticos laboratoriais foram de baixa sensibilidade (SCOTTA et al., 2013). Segundo Girard et al., (2010), os fatores de riscos mais comuns são: crianças com histórico de asma, gestantes, paciente com doenças cardiovasculares, doenças respiratórias (asma e COAD), distúrbios autoimunes, obesidade, diabetes e câncer.

A taxa de letalidade pelo H1N1 está em torno de 0,5%, e aproximadamente metade das mortes estavam presentes condições mórbidas pré-existentes. A população jovem foi a maior afetada com as mortes, enquanto a população idosa apresentou certa proteção com produção de anticorpos neutralizantes e reação cruzada contra a cepa pandêmica (BELLEI, 2011).

Em dezembro de 2019, o primeiro caso de COVID-19 foi identificado em Wuhan, na China, o qual foi tratado como uma pneumonia de origem desconhecida. Após investigação, observaram a presença de um vírus envelopado de RNA betacoronavirus, o qual pela similaridade com SARS-CoV, recebeu o nome de SARS-CoV-2. No início de 2020, a OMS declarou tal doença como emergência de saúde pública de âmbito internacional e em março do mesmo ano foi estabelecido estado de pandemia. (GUAN, 2019; BAPTISTA, 2020)

Atualmente, a pandemia de COVID-19 ocasionou uma profunda mudança nas relações entre espaço, tempo e doenças infecciosas. Segundo Ministério da Saúde, COVID-19 ou Síndrome Respiratória Aguda Grave é uma patologia respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2. Essa enfermidade possui alto índice de transmissibilidade, a qual pode ocorrer por contato próximo entre indivíduos, contato com superfícies ou objetos que contenha o SARS-CoV-2 ou gotículas respiratórias produzidas quando uma pessoa infectada sintomática ou assintomática tosse ou espirra. O período de transmissão ocorre antes do aparecimento de sinais ou sintomas até 7 dias após estes (BRASIL, 2020).

“O espectro clínico da infecção por coronavírus é muito amplo, podendo variar de sintomas leves, como um simples resfriado, até mais graves como uma pneumonia severa e óbito” (BRASIL, 2020, p. 6).

De acordo com o Ministério da Saúde, os principais sintomas ocasionados pelo COVID-19 são: febre, tosse e/ou falta de ar. Outros sintomas como fadiga, dor muscular, confusão mental, dor de cabeça, dor de garganta são menos comuns. O COVID-19 apresenta um período médio de incubação de 5 a 12 dias e logo após surge os primeiros sintomas. Pode haver pessoas assintomáticas (BRASIL, 2020).

Segundo Zhou et al; (2020), idosos e portadores de comorbidade como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, doenças imunodepressoras e doenças respiratórias são considerados pertencentes ao grupo de risco por apresentarem com maior frequência mau prognóstico. Segundo Baptista (2020), as complicações mais frequentemente observadas foram sepse, seguida por insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca e choque séptico.

De acordo com as políticas de confirmação de casos adotadas por cada país, a letalidade pode variar. No Brasil, a letalidade está em torno de 3,8%, na Itália quase 10% e na China houve variação entre 4,3% e 15% (BRASIL, 2020).

O impacto e extensão de pandemias como a COVID-19 e o H1N1 (previamente desconhecidas), com consequências de elevada magnitude como o número elevado de mortes, instabilidade econômica e crises na saúde, torna o presente estudo extremamente relevante. O conhecimento detalhado do perfil de doenças pandêmicas, certamente contribui para manejos pertinentes e assertivos em colapsos do setor da saúde como esses.

Assim, este estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico e epidemiológico das pandemias H1N1 e COVID-19 no que tange aos fatores de risco, transmissibilidade, sexo e faixa etária mais incidentes, países mais acometidos, órgãos mais afetados, sintomas e complicações, letalidade e mortalidade.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura sobre a descrição do perfil de duas enfermidades: H1N1 e COVID-19. Para elaboração da questão de pesquisa da revisão integrativa, utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, a questão de pesquisa delimitada foi “Quais as semelhanças e as diferenças entre o perfil clínico epidemiológico do H1N1 e do COVID-19?”. Nela, temos P= indivíduos acometidos com H1N1 e COVID-19; I= perfil clínico epidemiológico H1N1 COVID-19; C= não se aplica para este estudo e O= similaridade entre as pandemias. A partir do estabelecimento das palavras-chave, foi realizado o cruzamento dos descritores “COVID-19 e perfil”; “pandemia e H1N1”;

“H1N1 e epidemiologia”; “pandemia e COVID-19”; “COVID-19 e características”; “COVID-19 e epidemiologia”; nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google Acadêmico. Ademais, os filtros utilizados na busca foram “texto completo”, “revisão sistemática”, “idioma inglês e português” e “intervalo de ano de publicação: 2010-2020”.

A busca foi realizada nos meses de setembro e outubro de 2020. Foram considerados estudos publicados no período compreendido entre 2010 e 2020.

A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores.

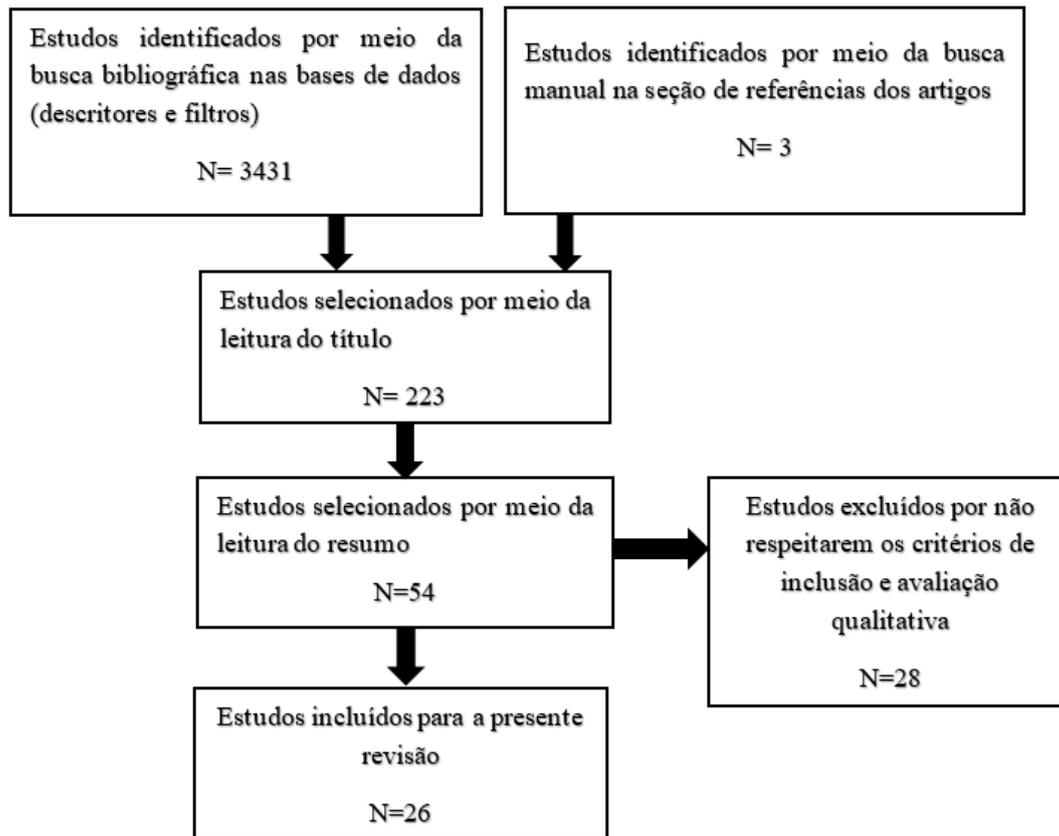
Foram encontrados 3431 artigos, dos quais foram lidos os títulos e destes 223 foram lidos os resumos publicados.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, sendo excluídos aqueles estudos que não obedeceram aos critérios de inclusão supracitados. Após leitura criteriosa das publicações, 28 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Dessa forma, 26 artigos foram selecionados para a análise final e construção da revisão bibliográfica acerca do tema, buscando-se identificar as principais variáveis investigadas e os principais resultados.

A partir de elementos conceituais comuns, determinou-se 2 categorias principais, listadas a seguir:

Categoria 1. H1N1: artigos abordando aspectos relacionados ao H1N1 como fatores de risco, transmissibilidade, sexo mais incidente, faixa etária mais incidente, países mais acometidos, órgãos mais afetados, sintomas e complicações, letalidade e mortalidade.

Categoria 2. COVID-19: artigos abordando os mesmos aspectos da categoria 1, porém, sobre o COVID-19.



3 RESULTADOS

Foram devidamente selecionados 26 artigos com informações epidemiológicas relevantes (fatores de risco, transmissibilidade, sexo e faixa etária mais incidente, países mais acometidos, órgãos mais afetados, sintomas e complicações, letalidade e mortalidade) referentes às pandemias H1N1 (Tabela 1) e COVID-19 (Tabela 2).

Tabela 1 – Dados epidemiológicos da H1N1 encontrados em publicações de 2009 a 2020.

| Autor/ano | Título | Achados principais |
|-------------------------|---|---|
| 1. JUNIOR et al, (2010) | Apresentação clínica e evolução de pacientes com infecção por Influenza A (H1N1) que necessitaram de terapia intensiva durante a pandemia de 2009 | <u>Sintomas</u> : os mais comuns foram tosse, febre, dispneia, mialgia. Tempo de início dos sintomas = 4 dias. <u>Incidência (gênero)</u> : 64% dos pacientes admitidos eram do sexo feminino. <u>Fatores de risco</u> : gestação (especialmente 3 trimestres), obesidade, doenças crônicas, imunossupressão. |
| 2. GIRARD et al, (2010) | The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review | <u>Sintomas</u> : febre, tosse e dor de garganta, mialgia, mal-estar, calafrios, rinorréia, conjuntivite, dor de cabeça, falta de ar, diarreia e vômito <u>Transmissão</u> : contato próximo e desprotegido com gotas do sistema respiratório, fômites contaminados. Possível transmissão fecal-oral, pois o vírus já foi detectado nas fezes. <u>Complicações</u> : insuficiência respiratória, dificuldade respiratória aguda, insuficiência de múltiplos órgãos e morte. |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| 3. WHO, (2010) | Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection | Transmissão de pessoa para pessoa, semelhante a influenza sazonal, aerossóis, perdigotos e fômites. Os fatores de risco incluíam menores de 5 anos, gestação, condições cardiovasculares crônicas, distúrbios pulmonares crônicos, doenças metabólicas, desordens neurológicas, imunossupressão, obesidade mórbida, doença renal crônica, doença hepática crônica. |
| 4. PATEL et al., (2010) | Pandemic (H1N1) 2009 influenza | <u>Transmissão</u> : contato com gotículas contaminadas, diretamente de pessoa para pessoa ou através de superfícies contaminadas. <u>Sintomas</u> : início 7 dias; febre, tosse, falta de ar, coriza, dor de garganta, dor de cabeça, mialgia, vômito, diarreia. <u>Complicações</u> : Mais comuns: encefalite, miocardite, coinfeções bacterianas. Mais graves: Síndrome de dificuldade respiratória aguda, hipóxia refratária. Em pacientes com comorbidades pré-existent, normalmente havia piora do quadro (insuficiência renal, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva). <u>Fatores de risco</u> : adultos jovens, grávidas e obesos. |
| 5. BELLEI; BOIM, (2011) | H1N1: pandemia e perspectiva atual | - <u>Transmissão</u> : em locais fechados, contato direto com excreções respiratórias do infectado. <u>Sintomas</u> : febre elevada de início súbito (> 38°C), tosse, dor de garganta e rinorreia. O quadro clínico benigno e autolimitado, clinicamente moderado. Complicações: pneumonia viral fulminante. |
| 6. MAGALHÃE S et al. (2012). | Infecção por H1N1 num Serviço de Pediatria | <u>Sintomas</u> : Febre constante, tosse, rinorreia e vômitos frequentes. <u>Complicações</u> : pneumonia bacteriana provável (cinco), convulsão febril e abscessos esplênicos. <u>Incidência (gênero)</u> : sexo masculino (65%) |
| 7. GOMES; FERRAZ, (2012) | Ameaça e Controle da Gripe A(H1N1): uma análise discursiva de Veja, IstoÉ e Época | 27.850 casos de suína, dos quais 1.632 evoluíram a óbito, representando 18,6% das mortes mundiais e 27,7% no continente americano “A gripe suína tem se mostrado de baixa letalidade” “A transmissão do H1N1 é mais fácil do que a do vírus da gripe comum.” “... muitas pessoas que ficaram gripadas recentemente tenham contraído a cepa suína sem nem sequer se dar conta da contaminação |
| 8. WIECHING, et. al., (2012) | Clinical characteristics of pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Northern Bavaria, Germany | O curso clínico foi principalmente benigno com tosse (80%), febre (78%) e rinorreia (51%) como sintomas predominantes. |
| 9. AMORIN et al, (2013) | Achados na tomografia computadorizada em pacientes com infecção pulmonar pelo vírus influenza A (H1N1). | - <u>Sintomas</u> : início de 3 a 7 dias. Presença de febre e tosse (acompanhados frequentemente por odinofagia, rinorreia, mialgia e cefaleia). Sintomas gastrintestinais em adultos. Ocasionalmente, broncoespasmo ou pneumonia. A presença de comorbidades pode predispor complicações. As infecções bacterianas são as complicações mais comuns em crianças e em idosos. |

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| 10. SCOTTA et al., (2013) | Risk factors for need of mechanical ventilation in children with Influenza A(H1N1)pdm09 | Faixa etária de estudo: média (intervalo) 17,5 (5-67) Fatores de risco: doença crônicas e codeteccção viral Mortalidade: 9% |
| 11. KERKHOVE et. al., (2013) | Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A(H1N1)pdm09 serological studies from 19 countries | As faixas etárias mais atingidas foram a de 5-19 anos (46%), 0-4 anos (37%), decaindo nas idades acima de 20 anos, 20-44 anos (20%) 45-64 anos (14%) a menos atingida foi as maiores de 65 anos (11%). A maior incidencia por idade esteve no intervalo de 5-19 anos (46% [36-56%]), seguido pelo interval de 0-4 anos (37% [30-44%]) começando a decair a partir de 20 anos de idade (20-44 anos 20% [13-26%], 45-64 anos 14% [9-20%]). A menor incidencia foi encontrada naquedes de 65 anos de idade (11% [5-18%]). Taxa de letalidade < 0,02% |
| 12. PRERNA; ASHA. et. al., (2015) | Neurology of the H1N1 pandemic in Singapore: a nationwide case series of children and adults | Foram relatadas manifestações graves, como síndrome de Reye, encefalopatia ou encefalite, encefalomielite disseminada aguda, mielite transversa e síndrome de Guillain-Barré houve vigilância intensificada de todos os acientes com doença semelhante à influenza (temperatura $\geq 37,5$ ° C e pelo menos um dos seguintes sintomas: dor garganta, tosse, rinorreia ou congestão nasal |
| 13. SILVA, (2015) | Caracterização fenotípica e funcional da resposta imune de voluntários imunizados contra influenza a (H1N1)pdm09 | Pacientes podem apresentar desde uma doença subclínica ou branda do trato respiratório superior, com ou sem febre e sintomas gastrointestinais ocasionais, até graves complicações, tais como pneumonia resultando em falência respiratória, síndrome da angústia respiratória aguda, falência múltipla de órgãos e morte. Os sintomas mais comuns da infecção por este vírus incluem tosse seca, febre (~38°C), dor de garganta, mal-estar e dor de cabeça. A principal complicação na infecção por influenza é a pneumonia viral que, em grande parte dos casos, ocorre concomitante ou seguida de uma pneumonia bacteriana e aumenta substancialmente o risco de morte. |
| 14. BEIRIGO et. al., (2017) | Influenza a (H1N1): Revisão bibliográfica | Os principais sintomas são: febre alta, dor muscular, dor de cabeça, tosse, cansaço e em alguns casos diarreia e vômitos A complicação mais frequente da gripe é a pneumonia bacteriana secundária, causada, principalmente, pelo Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, ou Staphylococcus aureus. Dentre esses fatores destacam-se doenças crônicas, obesidade, condições relacionadas à imunodepressão, tabagismo e gravidez |
| 15. FITZNER. et. al., (2017) | Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection | Sintoamas preditivos de gripe foram tosse, fadiga, febre e mialgia como a dor de garganta foi identificada como um preditor de influenza. Casos de Síndrome aguda respiratória tinham presente tosse, febre, ou histórico de febre. |
| 16. RABAAN et al., (2018) | Influenza A(H1N1)pdm09 epidemiology in the Eastern Province of Saudi Arabia | Crianças e grávidas têm fator de risco independente para complicações de infecção de H1N1 |

Tabela 2 – Dados epidemiológicos da COVID-19 encontrados em publicações de 2019 a 2020.

| Estudo | Título | Achados principais |
|----------------------------|---|--|
| 1. AHN et al., (2020) | Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) | Os países, excluindo a China, que reportaram caso de COVID-19 associado a viajantes foram: Singapura, Japão, República da Coreia, Malásia, Vietnam, Austrália, Estados Unidos, Alemanha, entre outros. |
| 2. BAPTISTA et al., (2020) | Covid-19, análise das estratégias de prevenção, cuidados e complicações sintomáticas | Sintomas comuns: tosse seca, febre, dor de garganta, seguidos por fadiga, falta de ar e escarro. Transmissão de pessoa a pessoa pode ser maior nos hospitais. |
| 3. FERRARI, (2020) | COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular | Sintomas: febre, fadiga, tosse seca, congestão das vias aéreas superiores, produção de escarro, mialgia/artralgia, com linfopenia e tempo prolongado de pró-trombina, e como principal a falta de ar Transmissão: gotículas de pessoas infectadas |
| 4. FU et al., (2020) | Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis | Taxa de letalidade: 3,6% (semelhante em ambos os sexos) Sintomas mais comuns: febre, dor de garganta e dor muscular ou fadiga Sintomas raros: congestão, rinorreia e diarreia |
| 5. GUAN et al., (2020) | Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China | Sintomas mais comuns: tosse (67,8%), febre (43,8% na admissão e durante a internação aumenta para 88,7%) Outros sintomas: náusea ou vômito (5%) e diarreia (3,8%) Formas convencionais de transmissão: gotículas respiratórias e contato direto. |
| 6. SUN et al., (2020). | COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives | 3 fases da curva epidemiológica na China: O surto local em Wuhan, a rápida disseminação do vírus em hospitais e entre famílias e o rápido aumento de casos devido aglomerações. |
| 7. SAFADI, (2020). | As características intrigantes da COVID-19 em crianças e seu impacto na pandemia | Manifestações mais comuns em crianças (um dia a 15 anos) infectadas com SARS-CoV-2: tosse, eritema faríngeo e febre. Outros sinais e sintomas menos comuns: diarreia, fadiga, rinorreia congestão nasal taquipneia e hipoxemia. Risco de transmissão intrauterina: não há evidências Não há evidências sobre a transmissão do SARS-CoV-2 via leite materno. |
| 8. THULER; MELO, (2020) | Sars-CoV-2/Covid-19 em Pacientes com Câncer (ANO) | Sintomas: febre, mal-estar e tosse Transmissão: por gotículas, secreções respiratórias e contato direto (principal via é o trato respiratório) |
| 9. WU et al., (2020) | A new coronavirus associated with human respiratory disease in China | Sintomas: febre, tosse, produção de expectoração, tontura, fraqueza, aperto no peito e dispneia |
| 10. ZHOU et al., (2020) | Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update | R ₀ da Covid-19: 2,2-2,68 |

Sintomas mais comuns: febre, fadiga e tosse seca, seguida por dor de cabeça, congestão nasal, tosse carregada, mialgia e artralgia.

Órgãos acometidos: pulmão, coração, cérebro, rins e fígado

Transmissão: gotículas respiratórias ou contato próximo;

4 DISCUSSÃO

As pandemias dos vírus H1N1 e COVID-19 foram marcos importantes dentro do contexto epidemiológico mundial. Esses acontecimentos de grandes repercussões são assuntos que demandam atenção e dedicação. O conhecimento profundo dos mecanismos destas doenças pode fornecer dados importantes para que futuras pandemias respiratórias sejam manejadas de modo eficiente. Este trabalho traz informações importantes sobre aspectos gerais, transmissibilidade e sintomatologia destes vírus.

O vírus H1N1 é de origem suína e surgiu no México em 2009. Somente em 2009, foram mais de 44 mil casos confirmados e 2051 mortes no Brasil, com incidência maiores nas regiões Sul e Sudeste, em crianças menores de 2 anos e adultos entre 20 e 39 anos (BELLEI; MELCHIOR, 2011). O vírus geralmente é transmitido de humano para humano por gotículas da saliva (BELLEI; MELCHIOR, 2011; GIRARD et al., 2010; WHO, 2010). Outra via importante de infecção relatada foi por meio de contato com objetos contaminados com secreções respiratórias, similar às síndromes gripais comuns (BELLEI; MELCHIOR, 2011; GIRARD et al., 2010; WHO, 2010; GOMES, 2012). Além das vias descritas, foram citadas contaminações possíveis por aerossóis (WHO, 2010) e até fecal-oral, devido a presença do vírus nas fezes (GIRARD et al., 2010).

Pessoas contaminadas com a gripe suína (homônimo dado ao H1N1, devido à sua origem) apresentavam início dos sintomas de 3 a 7 dias após o contato com o vírus. (GIRARD et al., 2010; JUNIOR et al., 2010; PATEL et al., 2010). Os principais sintomas eram: febre, tosse, rinorréia, vômitos e mialgia (AMORIN et al., 2013; BELLEI; MELCHIOR, 2011; MAGALHÃES et al., 2012; GIRARD et al., 2010; WHO, 2010; PRERNA; ASHA, 2015; WIECHING et al., 2012; PATEL et al., 2010); dor de cabeça e dor de garganta (GIRARD et al., 2010; PATEL et al., 2010; SILVA et al., 2015) entre outros menos citados. A complicação mais referida foi pneumonia (AMORIN et al., 2013; BELLEI; MELCHIOR, 2011; MAGALHÃES et al., 2012; GIRARD et al., 2010; BRASIL, 2015; BEIRIGO et al., 2017; FITZNER et al., 2017; PRERNA; ASHA, 2015; PATEL et al., 2010).

Como complicações menos comuns foram citadas cefalopatites e miocardites (PATEL et al., 2010) e síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) (GIRARD et al., 2010; FITZNER et al., 2017; PATEL et al., 2010). Certamente, a SDRA esteve presente na maioria dos casos que evoluíram para a forma grave e para o óbito. Alguns estudos que não apontaram esta complicação como comum, possivelmente não discutiram quadros mais graves avançados da doença.

Os principais fatores de risco para complicações e a apresentação de quadros graves da gripe suína foram idade, gravidez, obesidade e doenças crônicas (AMORIN et al., 2013; JUNIOR, 2010; SCOTTA et al., 2013; WHO, 2010; BEIRIGO et al., 2017; PATEL et al., 2010; RABAAN et al., 2018).

Uma metanálise envolvendo os estudos sorológicos de 10 países mostrou que a maior incidência por idade, esteve no intervalo de 5–19 anos (46%), seguido pelo intervalo de 0–4 anos (37%) e a menor incidência em idosos acima de 65 anos de idade (11%) (KERKHOVE et al., 2013). A imunossupressão também foi citada como pré-disposição ao agravamento do quadro infeccioso (JUNIOR, 2010; WHO, 2010; BEIRIGO et al., 2017). Pacientes infectados com presença de comorbidades: como doença pulmonar crônica, insuficiência renal e imunossupressão podem ter agravamento da condição clínica devido à sobrecarga patológica do organismo (BEIRIGO et al., 2017).

Os achados laboratoriais podem ser variados. A confirmação da contaminação em laboratório deve ser realizada pela coleta combinada de secreções nasofaríngeas e orofaríngeas e recomenda-se a técnica da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa para quantização viral (BEIRIGO et al., 2017). Radiograficamente, ocorrem principalmente infiltrados multifocais ou localizadas e opacidades nodulares a nível alveolar (PATEL et al., 2010). Em um estudo realizado nos Estados Unidos, 40 % dos pacientes hospitalizados apresentaram radiografia compatível com pneumonia. Já esse número subia para 73 % dentre os admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (JAIN et al., 2009 apud PATEL et al., 2010¹).

Com relação a taxa de letalidade do vírus H1N1, segundo Bellei; Boim (2011), esta apresentou-se em torno de 0,5%, e metade dos pacientes que morreram apresentavam condições mórbidas pré-existentes. A maior parte dos óbitos ocorreram em populações mais jovens, em contra partida, a população de idosos apresentou certo grau de proteção, devido a produção de anticorpos neutralizantes e reação cruzada contra a cepa pandêmica.

¹ Jain S, Kamimoto L, Bramley AM. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, Abril–Junho 2009. *N Engl J Med.*; v. 361, p. 1935–1944, 2009.

De acordo com Scotta et al., (2013), a doença apresentou uma mortalidade de 9% na região sul do Brasil. Já na metanálise de Kerkhove et al., (2013), observou-se que a letalidade de H1N1 foi menor que 0,02%, sendo coerente ao que foi confirmado por Gomes e Ferraz em 2012, na qual a gripe suína apresentou baixa letalidade no Brasil. Embora a letalidade dessa doença possa ser considerada baixa, grande quantidade de pacientes foram admitidos na UTI (JUNIOR et al., 2010).

Outrossim, a pandemia da COVID-19, ocasionado pelo vírus SARS-CoV-2, iniciou-se, provavelmente, com a exposição a animais infectados, como morcegos, cobras ou pangolins, e ocasionou a contaminação do ser humano. Iniciou-se, assim, um surto local em Wuhan (China), demonstrando uma rápida disseminação do vírus em hospitais e entre famílias e, em seguida, espalhou-se por meio de aglomerações populacionais (AHN et al., 2020; SUN et al., 2020). Nesse contexto, o início da disseminação do COVID-19 para outros países foi ocasionado por viajantes internacionais. Entre os países que reportaram esse acontecimento estavam: Singapura, Japão, República da Coreia, Malásia, Vietnam, Austrália, Estados Unidos, Alemanha, entre outros (AHN et al., 2020).

Até o dia 17 de outubro de 2020, foram confirmados 39.425.546 casos de covid-19 no mundo e país com maior número de casos acumulados foram os Estados Unidos (8.050.141), seguido pela Índia (7.432.680), Brasil (5.224.362), Rússia (1.369.313) e Argentina (965.596) (BRASIL, 2020). Dessa maneira, percebe-se o alto índice de transmissibilidade do vírus, observado pelo R_0 (taxa média de infetados pelo vírus a partir de uma pessoa doente) de 2,2 a 2,68 (ZHOU et al., 2020), que é ocasionada de pessoa para pessoa por gotículas ou secreções respiratórias, tendo, como principal via, a respiratória (BAPTISTA et al., 2020; GUAN et al., 2020; ZHOU et al., 2020; FERRARI, 2020; THULER; MELO, 2020).

Além disso, há também a transmissão por via indireta, pela qual pessoas podem ser infectadas por meio de objetos contaminados (BRASIL, 2020). Ademais, segundo Safadi (2020), não há evidências virológicas de infecção congênita pelo SARS-CoV-2, porém, foi demonstrado a presença de anticorpos IgM e IgG no soro do sangue coletado de dois bebês, que haviam acabado de nascer, e foi evidenciado três bebês com infecção por SARS CoV-2 de início precoce. Em relação a transmissão do SARS-CoV-2 via leite materno, não há evidências e, por isso, o aleitamento é permitido (SAFADI, 2020).

A transmissão da COVID-19 pode ser ocasionada por pessoas assintomáticas, porém, pacientes sintomáticos possuem maior potencial de transmissibilidade devido a tosse e secreções. Em média, a transmissão pode ocorrer até 7 dias após o início dos

sintomas, entretanto, há possibilidade de contaminação antes do aparecimento dos sinais e sintomas (BRASIL, 2020).

As atividades de maior risco de contaminação [...] estão relacionadas a procedimentos geradores de aerossóis, algumas intervenções e exames dentários, coleta invasiva de amostras de material biológico e serviços de autópsia em cadáveres de casos de COVID-19 (suspeitos ou confirmados) (BRASIL, 2020, p. 6).

Acerca da faixa etária acometida, Guan et al.,(2020), identificaram em seu estudo que apenas 0,9% dos acometidos tinham menos que 15 anos e a média de idade dos pacientes com COVID-19 foi 47 anos. Entre eles, os homens são mais acometidos que as mulheres, representando 58,1% e 41,9%, respectivamente. De acordo com Safadi (2020), os homens têm níveis mais altos de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), receptor do SARS-CoV-2, em suas células alveolares, em comparação às mulheres, o que poderia explicar a maior ocorrência de desfechos piores no sexo masculino.

Em relação aos achados clínicos da COVID-19, os primeiros sintomas aparecem de 2 a 14 dias após a infecção, sendo os mais comuns a tosse seca (67,8%) e a febre (43,8% a admissão, aumentando para 88,7% durante a internação) (GUAN et al., 2020). Esses sintomas também foram apontados pelos autores Baptista et al., (2020) Wu et al., (2020) Zhou et al., (2020), Ferrari (2020), Thuler e Melo (2020).

Ademais, outros possíveis achados, encontrados pelos diferentes estudos, são dispneia (WU et al., 2020; FERRARI, 2020; BAPTISTA et al., 2020), aperto no peito (WU et al., 2020), tosse carregada (ZHOU et al., 2020), dor de garganta (BAPTISTA et al., 2020; FU, et al., 2020), fadiga (BAPTISTA et al., 2020; ZHOU et al., 2020; FERRARI, 2020), escarro (BAPTISTA et al., 2020; WU et al., 2020; FERRARI, 2020; FU, et al., 2020), congestão nasal (ZHOU et al., 2020; FU, et al., 2020; FERRARI, 2020), dor muscular (FU, et al., 2020), dor de cabeça (ZHOU et al., 2020), mialgia/artralgia (ZHOU et al., 2020; FERRARI, 2020) , mal-estar (THULER; MELO, 2020), fraqueza (WU et al., 2020) e tontura (WU et al., 2020), sendo que sintomas do trato gastrointestinal como náuseas/vômitos e diarreia (GUAN et al., 2020; FU, et al., 2020) são raramente encontrados.

A partir da literatura, pode-se perceber que as crianças apresentam, com maior frequência, as formas leves (43,1%), moderada (41%) e assintomática (12,9%) da doença e, em menor frequência, as formas graves (2,5%) e crítica (0,6%). Nesse sentido, as manifestações clínicas em crianças são mais brandas que em adultos, provavelmente

devido a diferença entre as respostas imunológicas e a menor quantidade de ACE2 nas células epiteliais alveolares do tipo I e II. Contudo, afirma-se que lactentes e indivíduos em idade pré-escolar, comparados às crianças em idades mais avançadas, apresentam maior probabilidade de manifestarem a forma grave da doença (SAFADI, 2020).

Ainda nesse contexto, segundo Safadi (2020), as manifestações em crianças e adolescentes (1 dia a 15 anos), em ordem decrescente de prevalência foram, tosse, eritema faríngeo, febre, taquipneia, diarreia, fadiga, rinorreia, congestão nasal e hipoxemia. Ademais, o achado radiológico mais comum em crianças foi a opacidade bilateral em vidro fosco (1/3 dos casos). Ao comparar a infecção por influenza e a por COVID-19, os pacientes pediátricos que apresentaram esta, obtiveram uma proporção maior de casos assintomáticos, embora a pneumonia tenha sido mais prevalente.

Os achados em radiografia simples de tórax são menos significativos que na tomografia computadorizada, porém indicam os mesmos problemas, que correspondem às consolidações periféricas basais focais ou unilaterais ou bilaterais e/ou opacidade em vidro fosco. Além disso, o lobo afetado demonstra edema alveolar, exsudatos proteicos, hiperplasia reativa de pneumócitos concomitante a infiltração inflamatória leve (BAPTISTA et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Em relação aos achados laboratoriais, foram encontrados: linfopenia, aumento da concentração de proteína C reativa, de lactato-desidrogenase e da taxa de sedimentação de eritrócitos e tempo prolongado de pró-trombina (GUAN et al., 2020; FU, et al., 2020).

De acordo com Guan et al., (2020), as complicações mais comuns, ocasionadas pela infecção pelo COVID-19 foram pneumonia (91,1%), síndrome da angústia respiratória (3,4%) e choque (1,1%). Além do mais, outras complicações relatadas são sepse (BAPTISTA et al., 2020; ZHOU et al., 2020), insuficiência respiratória e cardíaca (BAPTISTA et al., 2020), lesão cardíaca aguda (ZHOU et al., 2020; BRASIL, 2020; FERRARI, 2020), lesão renal aguda (ZHOU et al., 2020), arritmia (FERRARI, 2020) e taquicardia (FERRARI, 2020). Desse modo, de acordo com Zhou et al., (2020), os órgãos mais afetados são pulmão, coração, cérebro, rins e fígado.

Em relação às complicações e desfechos adversos, há fatores de risco que aumentam a probabilidade de ocorrência. Entre eles, estão a idade mais avançada e a presença de comorbidades: diabetes, câncer, imunodepressão, doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e respiratórias como doença alérgica, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (BAPTISTA et al., 2020; GUAN et al., 2020; ZHOU et al., 2020; FERRARI, 2020; THULER; MELO, 2020; AHN et al., 2020; BRASIL, 2020).

No que se refere à taxa de letalidade, esta varia de acordo com as políticas de confirmação de casos adotadas em cada país. Assim, na Itália, a taxa é de quase 10%, no Brasil, está em torno de 3,8% e, na China, variou entre 4,3% e 15%. Porém, estima-se que a taxa de letalidade mundial esteja, atualmente, por volta de 2,2% (BRASIL, 2020). Segundo Guan et al., (2020), a taxa de letalidade encontrada foi de 1,4%, já para Fu, et al., (2020) a taxa identificada foi de 3,6%, sendo semelhante para ambos os sexos. Entretanto, homens falecem mais que mulheres, possivelmente devido a maior prevalência de tabagismo e às diferenças imunológicas (BAPTISTA et al., 2020).

Além do mais, de acordo com Safadi (2020), a maior quantidade de mortes, nos Estados Unidos, foi encontrada em adultos com idade ≥ 65 anos, correspondendo a 80% do total e apenas 1,1% das mortes iniciais na Itália ocorreram em pessoas <50 anos e nenhuma morte infantil foi relatada. Dessa maneira, segundo Brasil, 2020, foram confirmadas 1.105.403 mortes devido a COVID-19 no mundo até o dia 17 de outubro, sendo os Estados Unidos o país com maior número acumulado de óbitos (218.599), seguido do Brasil (153.675), da Índia (112.998), do México (85.704) e do Reino Unido (43.429).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a pesquisa realizada sobre o vírus H1N1 e SARS-CoV-2, conclui-se que, apesar de serem vírus diferentes, a sintomatologia, as complicações e a transmissão das duas doenças são semelhantes, havendo a piora dos casos na presença de comorbidades e fatores de risco.

Entretanto alguns detalhes podem auxiliar na formulação de hipóteses de diagnóstico como o período de incubação entre o H1N1 e o COVID-19, no qual este tem um tempo de 2 a 14 dias enquanto aquele necessita de 3 a 7 dias para o início dos sintomas. Além disso, em relação ao quadro clínico, é menos comum que os pacientes com SARS-CoV-2 apresentem rinorreia e sintomas gastrointestinais, o que é encontrado naqueles afetados pelo H1N1.

Outrossim, pode-se perceber que o H1N1 acomete mais frequentemente os mais jovens, uma vez que a faixa etária de maior incidência foi de 5 a 19 anos, o que não se assemelha ao COVID-19 que apresenta idades próximas de 47 anos como as mais acometidas.

Por fim, salienta-se que mesmo tendo sido apresentadas várias informações sobre o SARS-CoV-2 no presente trabalho, em decorrência da sua recente detecção em

humanos, vários aspectos clínicos e epidemiológicos necessitam de mais pesquisas para serem consolidados.

REFERÊNCIAS

AHN, D. G. et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *J Microbiol Biotechnol*, v. 30, n. 3, p. 313-324, 2020.

AMORIM, V. B. et.al., Achados na tomografia computadorizada em pacientes com infecção pulmonar pelo vírus influenza A (H1N1), *Radiologia Brasileira*, São Paulo, v.46, n.5, 2013.

BAPTISTA, A. B. et al. Covid-19, análise das estratégias de prevenção, cuidados e complicações sintomáticas, *Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins*, v. 7, n. Especial-3, p. 38-47, 22 abr. 2020.

BEIRIGO, A. P. T.; PEREIRA, Isabel da S.; SILVA, Patrícia C. L. da. INFLUENZA A (H1N1): REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. *Revista de Saúde e Biologia*, v. 12, n. 2, p. 53-67, 2012.

BELLEI, N.; MELCHIO. T. B., H1N1: pandemia e perspectiva atual, *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.47, n.6, p.611-617, dez de 2011.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial 36: Doença pelo Coronavírus COVID-19. Out. 2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Capacitação sobre influenza para profissionais de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Recomendações de proteção aos trabalhadores dos serviços de saúde no atendimento de COVID-19 e outras síndromes gripais. 2020.

FERRARI, F., COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 823-826, maio 2020.

FILHO, N. A. et al. *Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos, aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

FITZNER, Julia et al. Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ*, 2018.

FU, et al., Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, v. 80, n. 6, p. 656-665, junho 2020.

GIRARD P. M., TOM J. S., ASSOSSOU O. M., KIENY M. P. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine*. V. 28, n. 31, p. 4895 - 4902, 2010.

GOMES, Isaltina M. de A. M. ; FERRAZ, Luiz M. R.. Ameaça e Controle da Gripe A(H1N1): uma análise discursiva de *Veja*, *IstoÉ* e *Época*. *Saúde e Sociedade*, São Paulo, 2012.

GUAN, W., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, *The New England Journal of Medicine*, v. 80, n. 6, p. 656 – 665, 2020.

JÚNIOR, A. P. N.; MOCELIN, A. O.; NUNES, L. B.; BRAUER, L., Apresentação clínica e evolução de pacientes com infecção por Influenza A (H1N1) que necessitaram de terapia intensiva durante a pandemia de 2009, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v.22, n.4, p.333-338, 2010.

KERKHOVE, D. V et al. Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A(H1N1)pdm09 serological studies from 19 countries. *John Wiley & Sons Ltd, Geneva*, 21 Janeiro 2013.

LIMA, N. T., BUSS, P. M., SOUSA, R. P., A pandemia de COVID-19: uma crise sanitária e humanitária, *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.36, n.7, julho de 2020.

MAGALHÃES. J., et al., Infecção por H1N1 num Serviço de Pediatria. *Nascer e crescer: Revista do Hospital de Crianças Maria Pia, Porto-Portugal*, v.21, n.1, 2012.

PATEL, M; DENNIS, A; KHAN, Z. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *British Journal of Anaesthesia*, 5 Janeiro 2010.

PRERNA, A. et al. Neurology of the H1N1 pandemic in Singapore: a nationwide case series of children and adults. *Journal of NeuroVirology*, Singapore, 28 Abril 2015.

RABAAN, A. A.; ALSHAIKH, S. A.; BAZZ, Ali M. . Influenza A(H1N1)pdm09 epidemiology in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Journal of Infection and Public Health*, 26 Maio 2018.

SAFADI, M. A. P. As características intrigantes da COVID-19 em crianças e seu impacto na pandemia. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Porto Alegre, v. 96, n. 3, p. 265-268, junho de 2020.

SCOTTA. M. C. et. al., Fatores de risco para necessidade de ventilação mecânica em crianças com Influenza A(H1N1)pdm09. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro. Janeiro, v.89, n.5, p.444-449, 2013.

SILVA, Sarah Giarola. CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA E FUNCIONAL DA RESPOSTA IMUNE DE VOLUNTÁRIOS IMUNIZADOS CONTRA INFLUENZA A (H1N1)pdm09. Belo Horizonte, 2015. Dissertação (Ciências) - Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou.

SUN. J. et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives, *Trends in Molecular Medicine*, v. 26, n. 5, p. 483-495, maio de 2020.

THULER, L. C. S., MELO, A. C., Sars-CoV-2/Covid-19 em Pacientes com Câncer. *Rev. Bras. Cancerol*, v. 66, n. 2, e-00970, abril 2020.

WHO. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Maio de 2010.

WHO. Implementation of the International Health (2005) - Regulations. Report of the Review Committee on the Functioning of the International Health Regulations (2005) in relation to Pandemic (H1N1) 2009 - A64/10, Maio de 2011.

WIECHING, A. et al. Clinical characteristics of pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Northern Bavaria, Germany. *BMC Research Notes*, 18 Junho 2012.

WU, F. et al., A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Revista: Nature, CN*, v.579, n.7798, p.265-269, 2020.

ZHOU, M., ZHANG, X., QU, J., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of Medicine*, v.14, n.2, p.126-135, abril de 2020.