

O VÍRUS INFLUENZA: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA *The Influenza virus: narrative literature review*

Gatzke Fernanda¹, Vera Regina Medeiros Andrade²

¹Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, URI; Santo Ângelo, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: o vírus Influenza é um patógeno respiratório humano que causa infecções sazonais e endêmicas e pandemias periódicas. No século XX, a pior pandemia registrada foi em 1918 que matou aproximadamente milhões de pessoas em todo o mundo. É um vírus envelopado de RNA de cadeia simples de sentido negativo segmentado. Os principais sintomas causados por este vírus são caracterizados por um início súbito de febre alta, dor de cabeça, coriza, tosse e inflamação das vias respiratórias que persistem por 7 a 10 dias. **Objetivo:** realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o vírus Influenza. **Metodologia:** revisão exploratória e narrativa da literatura, sem definição de critérios explícitos de seleção dos artigos, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando palavras chave como Influenza, Influenza vírus, Influenza A vírus, Influenza B vírus, Influenza vaccine, vacina contra Influenza; historical Influenza review, história Influenza. **Considerações:** os vírus Influenza são uma ameaça à saúde, porque a forma rápida de disseminação dificulta as estratégias de vacinação. Atualmente, dois subtipos do vírus da Influenza A, o H1N1 e o H3N2 estão em circulação. As epidemias ocorrem por causa da variação antigênica viral, proteção para essas cepas circulantes e o grau de virulência desses novos vírus. É importante a conscientização das pessoas com a prevenção para evitar problemas de saúde pública.

Descritores: Influenza A vírus; Influenza B vírus; Vacinas contra gripe.

ABSTRACT

Introduction: Influenza virus is a human respiratory pathogen that causes seasonal and endemic infections and periodic pandemics. In the twentieth century, the worst recorded pandemic was in 1918 that killed approximately millions of people worldwide. It is an enveloped segmented negative sense single stranded RNA virus. The main symptoms caused by this virus are characterized by a sudden onset of high fever, headache, runny nose, cough and airway inflammation that persist for 7 to 10 days. **Objective:** To perform a narrative review of the literature on the Influenza virus. **Methodology:** exploratory and narrative literature review, without explicit criteria for article selection, in the electronic databases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), using keywords such as Influenza, Influenza virus, Influenza A virus, Influenza B virus, Influenza vaccine, Influenza vaccine; historical Influenza review, historical Influenza. **Considerations:** Influenza viruses are a health threat, because their rapid spread makes vaccination strategies difficult. Currently, two Influenza A virus subtypes, H1N1 and H3N2, are in circulation. Epidemics occur because of viral antigenic variation, protection for these circulating strains, and the degree of virulence of these new viruses. It is important to raise awareness about prevention to prevent public health problems.

Descriptors: Influenza A virus; Influenza B virus; Influenza vaccines.

INTRODUÇÃO

A gripe ou Influenza é uma infecção causada pelo vírus Influenza. Este vírus foi isolado em humanos, pela primeira vez, em 1933, e a partir daí foi possível desenvolver a primeira vacina contra a gripe. Em 1942, foi desenvolvida a segunda vacina contra gripe, uma vacina bivalente, após a descoberta de outro tipo de vírus Influenza. Com o avanço da tecnologia foi possível determinar que o vírus Influenza sofria muitas mutações e novas vacinas foram desenvolvidas. Esses avanços também permitiram um diagnóstico preciso com a identificação do vírus, que antes era identificado apenas com sinais e sintomas ^{1, 2}.

As infecções pelo vírus Influenza humano são sazonais e têm uma distribuição mundial. A gripe ocorre em surtos no inverno, acometendo pessoas de todas as idades, sendo mais graves em crianças e idosos. Os sintomas são bem característicos como início súbito de febre alta, mal-estar, dores musculares que persistem por 7 a 10 dias, podendo variar conforme a idade e as condições de saúde do indivíduo. Crianças e adultos também podem apresentar diarreia e dor abdominal, junto com sintomas respiratórios ^{3, 4}.

Hoje, existem muitas vacinas contra Influenza, fabricadas com o vírus inativados, para cada ano. Algumas são fabricadas por grandes indústrias farmacêuticas, e outras por empresas menores. A maioria das vacinas são produzidas em ovos embrionados, inativadas e purificadas. No Brasil, o Instituto Butantan fabrica a vacina Influenza trivalente (fragmentada e inativada), destinadas às campanhas de vacinação contra a gripe realizadas pelo Ministério da Saúde ^{5, 6}.

É importante conhecer o vírus, conhecer a história das pandemias, sintomas, transmissão, prevenção e trata-

mento e sobre a vacinação, para um melhor controle destes surtos. Desta forma, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o vírus Influenza.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, método que tem como objetivo reunir e sintetizar os estudos publicados, possibilitando conclusões gerais sobre uma temática específica e a explicitação das lacunas de conhecimentos

Trata-se de uma revisão exploratória e narrativa da literatura, sem definição de critérios explícitos de seleção dos artigos. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em artigos científicos encontrados nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando palavras chave como Influenza, Influenza vírus, Influenza A vírus, Influenza B vírus, Influenza vaccine, vacina contra Influenza; historical Influenza review, história Influenza. Não houve delimitação de período na busca dos artigos, uma vez que foi acessado um artigo histórico publicado em 1933, por Wilson Smith, Christopher Andrewes and Patrick Laidlaw que relataram o isolamento do vírus Influenza humano ⁷. Foram incluídos na pesquisa artigos originais e artigos de revisão, disponíveis com texto completo, publicados em periódicos nacionais e internacionais. A revisão começou abordando os aspectos históricos das pandemias da gripe ou Influenza, o vírus Influenza, a estrutura molecular do vírus, o ciclo replicativo dos vírus Influenza A, os principais sintomas da gripe, transmissão, prevenção e tratamento e a vacina contra a gripe.

REVISÃO

EPIDEMIOLOGIA

Os vírus da gripe causam significativas infecções respiratórias humanas, que se caracterizam como surtos sazonais, endêmicos e pandêmicos, causando alta morbimortalidade. Os surtos de gripe ou Influenza já haviam sido identificados e relatados, como um grande problema de saúde pública, há muitos séculos³.

O nome Influenza tem provável origem de "*Influenza del freddo*" ou "influência do frio" na Itália, em 1504, e o termo "gripe" apareceu em carta ao filósofo francês Voltaire, em 1743, com significado de "fantasia súbita" ou "desafeição passageira". Publicações científicas e leigas sobre a gripe ou Influenza são encontradas desde 1650, e muitos outros termos para designar esta doença surgiram em outros países, porém o termo "Influenza" foi reconhecido no *Royal College of Physicians*, após a pandemia de 1918^{4,8}.

Conforme a literatura, existem relatos de surtos de gripe em 1510, uma provável pandemia com disseminação da África para a Europa. Outra pandemia de gripe foi em 1580, com origem na Ásia que se espalhou para a África e Europa e depois para a América. A partir de 1700, os registros e informações sobre pandemias de gripe são mais informativas. A primeira pandemia de gripe, deste século, começou na Rússia, se espalhou para a Europa e depois para a América com altas taxas de mortalidade. Quarenta anos depois, ocorreu outra pandemia, cujo surto começou na China e se espalhou para a Rússia, depois para a Europa e América do Norte. Seguiram algumas pandemias no século XIX e no século XX foram registrados quatro surtos de gripe pandêmica⁸.

Em 1918, ocorreu uma grande pandemia de gripe, conhecida Gripe Espanhola cuja origem permanece incerta, podendo ter originado na China. O nome "espanhola" se deve ao fato de que a Espanha

reconheceu a gripe como problema de saúde pública e divulgou informações sobre a doença, na ocasião. Essa pandemia teve impacto na América do Norte, Índia, África, Austrália e Europa. Nesta época, as medidas para imunização contra a gripe não existiam, e a população em geral era aconselhada a tomar medidas preventivas como cuidar da higiene, evitar contato direto com pessoas doentes, assim como não realizar visitas a essas. Essa epidemia chegou ao Brasil ainda em 1918, por meio de navios vindos da Europa^{4,8,9}.

No ano de 1957, ocorreu outra pandemia originada na China, que ficou conhecida como Gripe Asiática. Essa pandemia se espalhou para países vizinhos como Hong Kong, Cingapura, Taiwan e Japão. Após, o surto se espalhou para o Hemisfério Sul e Hemisfério Norte, causando graves epidemias durante o inverno. No Brasil, os primeiros casos de surto da gripe foram registrados em julho de 1957, em Uruguaiana (RS), em agosto em São Paulo (SP) e em setembro, foi identificada no Rio de Janeiro (RJ) pelo Instituto Oswaldo Cruz e pelo Instituto de Microbiologia da Universidade do Brasil. No mesmo ano, o vírus foi isolado em Belo Horizonte, Salvador e Belém^{8,9}.

Outras pandemias ocorreram, como a pandemia de 1968-1969, conhecida como Gripe de Hong Kong, causada pelo vírus Influenza A (H3N2) pandêmico, isolado em Hong Kong em 1968, que foi responsável por muitos óbitos. Em 1977-1978, ocorreu outra pandemia causada pelo vírus Influenza do tipo A (H1N1) de origem suína na Rússia, também conhecida como gripe A ou gripe suína, que se disseminou no mundo. Em 1997, foi registrada a transmissão de aves para humanos do vírus Influenza A (H5N1), na Ásia, que ficou conhecida como Gripe Aviária. Este vírus se espalhou pela Europa, Ásia e África, e embora fosse de alta virulência, apresentou baixa transmissibilidade. Em

2009, novamente ocorreu nova pandemia com a propagação do subtipo de Influenza A (H1N1), que se disseminou rapidamente em todos os continentes. No Brasil, esse novo tipo foi identificado em maio de 2009, no início do inverno do hemisfério sul⁴.

Ocorrem mutações contínuas com vírus Influenza, e atualmente dois subtipos do vírus da Influenza A, o H1N1 e o H3N2 estão em circulação. As epidemias ocorrem por causa da variação antigênica viral, atingindo a população sem proteção para essas cepas novas circulantes e o grau de virulência desses novos vírus. O estudo histórico e epidemiológico da gripe é fundamental por causa da variação antigênica viral, da periodicidade da doença e da grande morbimortalidade causando um problema de saúde pública mundial. Conforme a literatura, as 10 pandemias que ocorreram nos últimos três séculos tiveram como origem a China, Rússia, Ásia, indicando que provavelmente a próxima pandemia originará nesta área. Desta forma, é importante conhecer o vírus e sua história, para ajudar no controle de doenças no futuro.

INFLUENZA

Estrutura do vírus

O vírus Influenza pertence à família *Orthomyxoviridae*. É um vírus envelopado de RNA de cadeia simples de sentido negativo segmentado, praticamente esférico, com diâmetro de 100 a 200 nm. O envelope origina-se da camada externa das membranas plasmáticas das células do hospedeiro que contamina. O genoma viral tem cerca de 13kb e codifica 13 proteínas: glicoproteínas de superfície hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA); a proteína da matriz M1 (M1) e proteína do canal iônico M2 (M2); a proteína nuclear (NP); proteínas não estruturais (NS1, NS2) e complexo de RNA polimerase (PB1, PB2, PA). No envelope viral estão inseridas as glicoproteínas de superfície hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA) e a proteína canal M2. Por dentro do envelope viral encontra-se um arranjo de proteínas M1 e as outras proteínas virais não estruturais e enzimas e o material genético fragmentado em 8 complexos de ribonucleoproteínas (Figura 1)¹⁰.

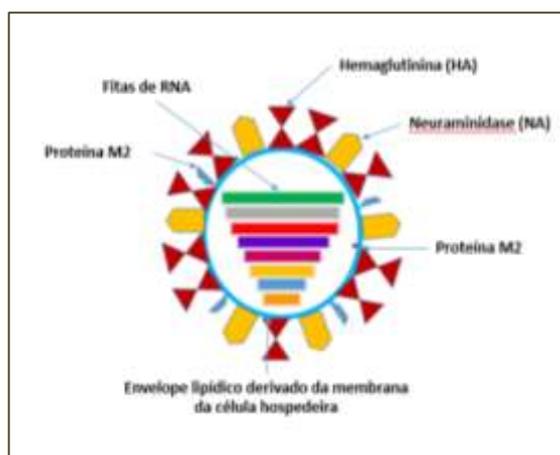


Figura 1 – Estrutura esquemática da partícula viral e proteínas¹⁰.

A família *Orthomyxoviridae* é dividida em quatro gêneros A, B, C e Thogotovirus,

no entanto, apenas os gêneros A e B são clinicamente relevantes para os seres humanos. O gênero A é responsável pela maior ocorrência relacionada à gripe. Este

gênero é classificado de acordo com a proteína localizada na superfície, conhecida como neuraminidase (NA), que auxilia na saída das partículas das células infectadas e a hemaglutinina (HA) associada ao crescimento do vírus no trato respiratório superior. Os vírus do gênero B sofrem poucas mutações e estão associados a problemas mais localizados. Os vírus do grupo C estão associados a poucos problemas na saúde e são mais estáveis. A capacidade de mutação e transmissão ocorrem principalmente pelos vírus dos grupos A e B, que causam os maiores problemas de saúde pela maior ocorrência de morbidade e mortes a cada ano. Os vírus penetram no organismo pelas mucosas do trato respiratório, olhos e disseminam-se pela corrente sanguínea, sendo capaz de atacar as células¹⁰⁻¹³.

Os vírus Influenza A são subdivididos em subtipos, conforme as NA e HA. O tipo A apresenta 18 subtipos antigênicos com base na molécula de hemaglutinina, embora apenas H1, H2, H3, H5 e H7 podem infectar humanos, sendo que os H5 e H7 não se transmite entre seres humanos. A nomenclatura dos vírus segue o padrão H (x) N (y), incluindo a origem do hospedeiro, localização geográfica, número da cepa e ano do isolamento. Os vírus Influenza B não são divididos em subtipos, mas podem ser divididos em linhagens. Atualmente, o vírus Influenza B circulante pertence a uma das duas linhagens: B / Yamagata e B / Victoria^{5, 14}.

Ciclo replicativo dos vírus Influenza

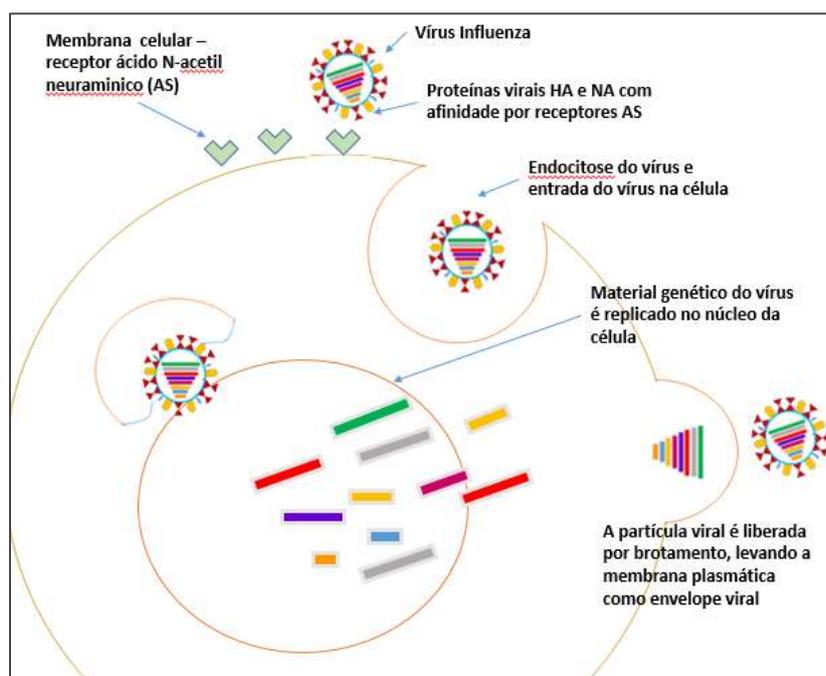


Figura 3 – Ciclo de replicação do vírus Influenza na célula humana¹⁵

O ciclo replicativo do vírus Influenza começa quando as partículas virais

entram em contato com as células das mucosas do trato respiratório ou dos olhos e disseminam-se para a corrente sanguínea. A membrana plasmática das células epiteliais possui receptores que reconhecem as proteínas virais. Essa membrana citoplasmática é rica em ácido N-acetil neuramínico chamado de AS, que apresenta afinidade pelas proteínas virais HA e NA. A entrada do vírus na célula tem início no reconhecimento do AS pela HA viral, ocasionando várias etapas até a liberação da partícula. Após o reconhecimento ocorre a entrada do vírus na célula por endocitose ^{3, 10, 14, 15}.

No núcleo, da célula, o material genético do vírus Influenza é transcrito e replicado pela ação do complexo polimerase viral. Após a replicação das fitas de RNA e proteínas específicas do vírus, a partícula viral é liberada por brotamento na membrana citoplasmática da célula hospedeira. Quando ocorre o brotamento, a enzima NA cliva receptores AS presentes na superfície da célula, impedindo a ligação da HA com AS e reinfeção celular das partículas virais, permitindo a liberação dos vírions (Figura 3) ^{14, 15}.

Sintomas da gripe

Os sintomas da gripe são caracterizados por início súbito de febre superior a 38^o, calafrios, garganta dolorida, coriza, mialgia, forte cefaleia, tosse, fraqueza, desconforto geral e, em alguns casos, náusea, vômito, diarreia e ardor nos olhos, que persistem por 7 a 10 dias, podendo provocar inflamação das vias respiratórias superiores ^{3, 4}.

Normalmente, ocorre em surtos no inverno, acometendo pessoas de todas as idades, sendo mais graves em crianças e idosos. Em idosos que já apresentam outra com doença primária, como distúrbios diabetes, doença cardíaca, doença pulmonar crônica, distúrbios imunológicos e ou-

tras, podem ter complicações como pneumonia por superinfecção bacteriana de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Staphylococcus aureus*. Essas infecções, normalmente, provocam um aumento nas internações destes pacientes idosos causando alta morbimortalidade. A maioria das mortes associadas à Influenza refere-se à faixa etária das pessoas com mais de 60 anos ^{3,4}.

O grupo etário tem influência sobre o risco de letalidade por Influenza. Enquanto apresenta uma incidência mais elevada de infecções nos jovens, apresenta uma incidência de letalidade mais expressiva nos idosos e em indivíduos imunossuprimidos, ou que possuem doenças crônicas ou outras complicações clínicas graves com infecções bacterianas ^{3,4}.

Uma das complicações mais comuns causadas pela Influenza é a pneumonia junto com alguns fatores como envelhecimento, deficiência nutricional, imunossupressão podem acarretar e dificultar a defesa do organismo contra a infecção viral ¹¹.

Transmissão, prevenção e tratamento

A transmissão do vírus Influenza ocorre de pessoa a pessoa pelo contato direto ou indireto. A transmissão direta ocorre por meio de gotículas, no ato de conversar muito próximo à pessoa infectado, contato com mucosa, secreções, por espirro e ao tossir. Um indivíduo infectado pode transmitir o vírus 24 a 48 horas antes de aparecer os sintomas. Durante o período sintomático, a transmissão ocorre de 24 a 72 horas, começando a diminuir no quinto dia deste período. A transmissão indireta ocorre por meio do toque em objetos contaminados, superfícies seguindo no toque aos próprios olhos, nariz e boca ^{4, 15}.

A prevenção contra a gripe ou Influenza incluem a vacinação com vacinas

inativadas ou vivas atenuadas, ou administração de medicamentos antivirais. A eficácia da vacina contra gripe é de 70% a 90% em adultos jovens saudáveis, e a proteção dura alguns meses, devido à grande capacidade de mutações que o vírus apresenta. Por este motivo, a revacinação é anual. Já, os medicamentos antivirais podem ser utilizados como terapêuticos e profiláticos. O uso de antivirais para prevenir a doença devem ser administrados de forma contínua em períodos de surtos da gripe³.

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu que o uso terapêutico de antivirais deve ser para os pacientes confirmados, ou suspeita com alto risco de saúde, ou em caso de hospitalizações. O tratamento preconizado é com os inibidores da neuraminidase (NA), zanamivir e oseltamivir^{3,17}.

VACINA

Em 1930, o vírus da gripe foi isolado pela primeira vez em suínos, e, em 1933, foi isolado de humanos por Smith, Andrews e Poidlaw que inocularam filtrado de lavagens da garganta humana em furões. Isto levou ao desenvolvimento da primeira vacina contra a gripe, com um único tipo de vírus, o Influenza A, ou vacina monovalente. Em 1942, foi desenvolvida a segunda vacina contra gripe, uma vacina bivalente, após a descoberta de outro tipo de vírus Influenza B. Com o avanço da tecnologia e novas descobertas foi possível determinar que o vírus Influenza sofria mutações e novas vacinas foram desenvolvidas, baseadas nos tipos virais circulantes nos anos anteriores^{7,2}.

Atualmente, existem 26 vacinas inativadas licenciadas para Influenza, sendo que 13 são fabricados para cada estação. As grandes indústrias farmacêuticas, como GSK, Sanofi, Pfizer e Abbott e empresas menores, como Protein Sciences, Mylan, Microgen, Sinovac, Seqirus⁵.

A maioria das vacinas são produzidas em ovos embrionados, por três processos de fabricação para inativar o vírus: vírus inteiro, dividido (por detergente), e subunidades (hemaglutinina e neuraminidase) que são mais purificadas, com remoção de outras proteínas virais. No Brasil, o Instituto Butantan fabrica vacina Influenza trivalente (fragmentada e inativada), destinadas ao Ministério da Saúde, para as campanhas de vacinação contra a gripe⁶.

Campanhas de vacinação no Brasil

No Brasil, a vacina contra a Influenza passou a ser oferecida pelo Ministério da Saúde (MS), a partir de 1999, por meio de Campanhas Nacionais de Vacinação para a população a partir de 65 anos de idade. Nos anos de 2000 a 2003, o MS passou a oferecer a vacina para pessoas idosas com mais de 60 anos. Em 2004, voltou a realizar as vacinas com solicitação da OMS, em 85% da população idosa e 95% das cidades brasileiras alcançando o objetivo esperado⁶.

Em 2000, ocorreu a implantação de um Sistema de Vigilância da Influenza, em Âmbito Nacional, a fim de monitorar a circulação do vírus nas regiões do Brasil, acompanhamento e utilização da vacina contra a Influenza⁴.

As vacinas contra Influenza são alteradas anualmente, conforme preconiza a Organização Mundial da Saúde, contendo três cepas de vírus, a Influenza A H1N1, uma H3N2 e uma cepa de vírus B. A cada início de ano, a OMS avalia os dados coletados no ano anterior e preconiza as cepas que terão maior prevalência de causar epidemias e que deve equivaler a vacina que será utilizada no ano seguinte, no inverno nos países do hemisfério norte e final do mês de setembro para os países do hemisfério sul. A vacina pode ser administrada somente acima dos 6 meses de

idade, a cada ano antes do estágio epidêmico no inverno, sendo que difere do volume e número de doses a ser aplicado ¹⁸.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A gripe ainda é uma ameaça à saúde pública mundial, causando milhares de mortes, todos os anos, e apresentando uma forma rápida de disseminação, que dificulta as estratégias de vacinação. As epidemias ocorrem por causa da variação antigênica viral, proteção para essas cepas circulantes e o grau de virulência desses novos vírus.

Atualmente, dois subtipos do vírus da Influenza A, o H1N1 e o H3N2, estão em circulação no mundo. As vacinas contra Influenza são imunogênicas e melhoram a resposta imune contra o vírus. É importante a conscientização das pessoas com a prevenção para evitar problemas de saúde pública.

REFERENCIAS

1. Smith, W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from Influenza patients. *Lancet*. 1933; 222(5732):66–68.
2. Hannoun C. The evolving history of Influenza viruses and Influenza vaccines. *Expert Rev. Vaccines*. 2013; 12(9): 1085–1094.
3. Taubenberger JK and Morens DM. The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annu Rev Pathol*. 2008; 3: 499–522.
4. Costa CML, Merchan-Hamann E. Pandemias de Influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários*. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2016; 7(1):11-25.
5. Tregoning JS, Russell RF, Kinnear E. *Adjuvanted Influenza vaccines*. HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS. 2018, VOL. 14, NO. 3, 550–564.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza Brasília, abril de 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/01/Informe-Cp-Influenza-29-02-2019-final.pdf>. Acesso em: 24 out 2019.
7. Smith W, Andrewes Ch, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *The Lancet*, Jul 8, p. 66-68, 1933
8. Potter CW. A history of Influenza. *J Appl Microbiol*. 2001 Oct;91(4):572-9.
9. Maciel-Lima SM, Rasia JM, Bagatelli RC, Gontarski G, Colares MJD. A repercussão da gripe A (H1N1) nos jornais paranaenses. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v.22, n.1, jan.-mar. 2015, p.273-291.
10. Szewczyk B, Bieńkowska-Szewczyk K, Król E. Introduction to molecular biology of Influenza A viroses. *Acta Biochimica Polonica*. 2014; 61(3): 397–401.
11. Rodrigues BF, Farias F, Takara G, Pavin L, Sena L, Nascimento M, Pompilio M, Sousa CP. Virus Influenza e o organismo humano. *Revista APS*. 2007; 10(2):210-216.
12. Blut, A. Influenza Virus. *Transfus Med Hemother* 2009;36:32–39.
13. Brasil, Guia de Vigilância em Saúde, ministério da Saúde, 3º ed. vol. unico, Brasilia- DF 2019,
14. capítulo 1. Disponível em:< <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico>

- [3ed.pdf](#)>. Acesso em: 16 set. 2019.
15. Shao W, Li X, Goraya MU, Wang S, and Chen J-L. Evolution of Influenza A Virus by Mutation and Re-Assortment. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18:1-16.
 16. Silva PCR. Dinâmica Molecular dos Vírus Influenza A (H1N1) pandêmico em cinco anos de circulação no Brasil. Tese. Pós graduação em Biologia Celular e Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/f089/13104ec1e9c88629180ba256bac3f024546c.pdf>. Acesso em: 7 de out, 2019.
 17. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Caderno 1. Influenza (gripe). 2011. Disponível em: 14 out. 2019. http://www.fmt.am.gov.br/layout2011/dam/h1n1/documentos/Guia_de_Vigilancia_Epidemiologica_Influenza.pdf. Acesso em: 14 out. 2019.
 18. Valdés GML, Castillo OO, Negrín SG. Influenza A (H1N1): estado atual do conhecimento. *Rev Ciências Médicas* v.14 n.1 Pinar del Río Jan.-Mar. 2010.
 19. Almeida FJ, Berezin EN, Farhat CK, Cintra OA, Stein RT, Burns DAR, Arns CC, Lomar AV, Toniolo-Neto J, Medeiros. Consenso para o tratamento e profilaxia da Influenza (Gripe) no Brasil. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/consenso_Influenza.pdf Acesso em: 14 out. 2019.

Autor Correspondente:

Gatzke Fernanda, E-mail: fernanda08gatzke@gmail.com

Recebido em: 27 de outubro de 2019

Aprovado em: 03 de dezembro de 2019