

Implicações da influenza A/H1N1 no período gestacional

Implications of H1N1 influenza during pregnancy

Ana Paula Winter Pastore¹, Cibeli Prates², Lucila Ludmila P. Gutierrez³

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Metodista IPA.

² Professora Mestre do Centro Universitário Metodista IPA.

³ Professora Doutora do Centro Universitário Metodista IPA.

RESUMO

Objetivos: Revisar os possíveis fatores apresentados na literatura para a grande morbidade e mortalidade entre as gestantes, quando acometidas pelo A/H1N1.

Fonte de dados: A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando-se os bancos de dados Medline/PubMed, SciELO e LILACS, utilizando-se os descritores gravidez, sistema imunológico, vírus da influenza A, subtipo H1N1 e fatores de risco, delimitando-se o período de 1996 a 2011.

Síntese dos dados: A gripe A/H1N1, causada por um vírus influenza, surgiu em 2009 no México e rapidamente se disseminou pelo Mundo. Essa epidemia resultou em diversos casos de síndrome respiratória aguda grave e em um número significativo de mortes. O vírus influenza A/H1N1 acometeu de forma mais severa os integrantes de grupos de risco, como gestantes, crianças menores de dois anos, idosos acima de 60 anos, imunossuprimidos e portadores de comorbidades crônicas. As particularidades da gestação, como mudanças imunológicas, anatômicas e funcionais, expõem as mulheres grávidas a um maior risco de complicações respiratórias e cardíacas graves, que podem levar a óbito.

Conclusões: Os estudos apontam que os possíveis fatores de morbidade e mortalidade entre gestantes acometidas pelo vírus influenza A/H1N1 foram síndrome de desconforto respiratório do adulto, embolia pulmonar, edema pulmonar, pneumonia bacteriana secundária e insuficiência renal. Além disso, as complicações durante a gravidez tendem a acontecer mais no segundo e terceiro trimestre. Medidas preventivas e um adequado tratamento provavelmente diminuirão o número de casos futuros de influenza pandêmica A/H1N1.

DESCRIPTORIOS: COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS NA GRAVIDEZ/imunologia; VÍRUS DA INFLUENZA A SUBTIPO H1N1; FATORES DE RISCO; GRAVIDEZ; FEMININO.

ABSTRACT

Aims: To review the possible factors presented in the literature for the high morbidity and mortality among pregnant women, when affected by the influenza A (H1N1) virus.

Source of data: A literature search was performed using the databases Medline/PubMed, SciELO and LILACS, using the key words pregnancy, immune system, influenza A virus subtype H1N1 and risk factors, delimited to the period 1996 to 2011.

Summary of findings: The A/H1N1 influenza is caused by an influenza virus emerged in Mexico in 2009 and quickly spread throughout the world. This epidemic resulted in several cases of severe acute respiratory syndrome and a significant number of deaths. The H1N1 influenza virus more severely struck the members of risk groups such as pregnant women, children under two years, elderly over 60 years, immunocompromised patients and those with chronic comorbidities. The particular conditions of pregnancy such as immunological, anatomical and functional changes, expose pregnant women to an increased risk of serious cardiac and respiratory complications, which can lead to death.

Conclusions: Studies indicate that the possible factors of morbidity and mortality among pregnant women affected by the influenza virus A/H1N1 were: respiratory distress syndrome in adults, pulmonary embolism, pulmonary edema, secondary bacterial pneumonia and renal failure. In addition, complications during pregnancy tend to occur more in the second and third trimester. Preventive measures and adequate treatment are likely to decrease the number of future cases of influenza A/H1N1.

KEY WORDS: PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS/immunology; INFLUENZA A VIRUS, H1N1 SUBTYPE; RISK FACTORS; PREGNANCY; FEMALE.

Recebido: julho de 2011; aceito: janeiro de 2012.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

LUCILA LUDMILA P. GUTIERREZ
Rua Santa Terezinha, 512/805
CEP 90040180, Porto Alegre, RS, Brasil
Telefone: (51)3219-7232 ou (51)9905-0469
E-mail: lucila.gutierrez@metodistasul.edu.br

INTRODUÇÃO

O mundo voltou sua atenção, em abril de 2009, para a possível existência de um novo vírus influenza, quando o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em Atlanta, Estados Unidos, confirmou dois casos deste novo vírus na Califórnia. Concomitantemente, um surto de síndrome respiratória aguda grave disseminou-se rapidamente no México.¹ A propagação da epidemia no hemisfério norte foi rápida, atingindo a Europa em maio do mesmo ano. Em 11 de junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elevou a epidemia de influenza A/H1N1 para o nível seis (alerta máximo), declarando que o mundo estava oficialmente em pandemia pela nova gripe.² Tal medida foi motivada por evidências da transmissão comunitária disseminada do novo vírus em pelo menos dois continentes, ou seja, pela rápida propagação do A/H1N1 e não por sua gravidade.¹ Nessa época, os testes laboratoriais para diagnóstico do vírus ainda eram limitados, tornando imprescindível a atenção na interpretação de resultados em pacientes com suspeita da gripe.³

Segundo a OMS, mais de 214 países relataram casos confirmados de gripe A/H1N1, durante a epidemia, chegando a mais de 18.449 óbitos.⁴ No Brasil, a declaração de transmissão do vírus sustentada nacionalmente ocorreu em 19 de julho de 2009, sendo registrados, naquele ano, 46.100 casos confirmados de influenza pandêmica, resultando em 2.051 óbitos.⁵ De janeiro a julho de 2010 foram confirmados 95 óbitos e 753 casos de influenza pandêmica em pacientes hospitalizados.⁶

Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan *online*), de janeiro a setembro de 2010 foram notificados 8.366 casos de influenza no Brasil e 9,2% destes foram confirmados como casos de influenza A/H1N1.⁷ A região Sudeste apresentou, proporcionalmente, a maior parcela de casos suspeitos notificados (47,5%), mas a região Sul registrou a maior proporção de casos confirmados (39,7%). Ainda no Brasil, entre os casos confirmados, a mediana de idade foi de 24 anos (intervalo de menos de 1 ano a 96 anos), sendo que, do total de casos confirmados, 52,4% apresentavam pelo menos uma condição de risco para gravidade (idade abaixo de dois anos ou acima de 60 anos, gestação, imunossupressão e comorbidades crônicas) e 61,1% eram do sexo feminino. Entre os casos confirmados para influenza A/H1N1 do sexo feminino, 68,9% estavam em idade fértil (10 a 49 anos de idade) e, destas, 36,0% eram gestantes.⁷

O vírus influenza A/H1N1 é resultante da recombinação genética de alguns vírus (suíno, aviário

e humano), sendo antígenicamente distinto de outros vírus influenza circulantes.¹ O vírus influenza pertence à família dos Ortomixovírus e é composto por RNA de hélice única. É subdividido em tipos A, B, C e classificado, ainda, com base em seus constituintes de superfície: HA (hemaglutinina) e NA (neuraminidase).^{8,9,10} O influenza A possui 16 subtipos conhecidos de hemaglutininas (HA) virais e 9 subtipos conhecidos de proteínas neuraminidasas (NA).¹¹ Os tipos A e B causam maior morbidade e mortalidade do que o tipo C, sendo o tipo A, geralmente, mais associado às epidemias e pandemias. Entretanto, a literatura mostra que esta parece ser a primeira epidemia de gripe causada por um vírus triplorecombinante.⁹

O vírus influenza apresenta alta transmissibilidade e rápida variação antigênica. Além disso, alguns animais, como aves e suínos, são tidos como reservatórios.¹² As manifestações clínicas da infecção pelo vírus influenza A/H1N1 são semelhantes às da gripe comum, e por este motivo muitas vezes confundidas. O paciente pode apresentar febre, tosse, mialgia, fadiga, cefaleia, rinorreia, vômitos e diarreia.⁸ Foram observados nos casos de gripe A/H1N1 diferentes graus de gravidade, desde assintomáticos até casos graves, resultantes em pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG).¹³ O período de incubação do influenza A/H1N1 parece ser de dois a sete dias. Os casos descritos indicam que os pacientes excretam o vírus cerca de um dia antes de apresentarem os sintomas e até sete dias após o início dos sintomas, ou até a resolução completa da infecção. Crianças, indivíduos imunocomprometidos ou portadores de comorbidades apresentariam maior transmissibilidade.¹¹

Existem grupos de maior risco para infecção pelo vírus influenza A/H1N1. Estes incluem gestantes, crianças com menos de dois anos, idosos (mais de 60 anos), pacientes com imunossupressão (câncer, AIDS, uso de medicamentos imunossupressores, como em transplantes) e indivíduos com doenças crônicas (pneumopatias, cardiopatias, doenças hematológicas, doenças renais, doenças metabólicas e obesidade mórbida).⁹ Mais de 10% do total de mortes provocadas pela epidemia de gripe A/H1N1 ocorreram entre gestantes, ainda que maioria delas fosse saudável. Devido a alterações no sistema imunológico, alterações hormonais e adaptações anatômicas para acomodar o desenvolvimento do feto, as mulheres grávidas têm risco aumentado para o surgimento de complicações, como eventos cardiopulmonares.¹⁴ Tendo em vista este contexto, o objetivo desta revisão foi levantar as possíveis causas apresentadas na literatura para a grande morbidade e mortalidade entre gestantes acometidas pelo vírus influenza A/H1N1.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando-se os bancos de dados Medline/PubMed, SciELO e LILACS, delimitando-se o período de 1996 a 2011. Foram selecionados artigos de revisão de literatura, artigos de relato de caso e artigos originais nas línguas inglesa, francesa, espanhola e portuguesa. Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados: 1) gravidez; 2) sistema imunológico; 3) vírus da Influenza A Subtipo H1N1; 4) fatores de risco. Fontes governamentais brasileiras também foram utilizadas, como o Portal da Saúde e boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde e das secretarias estaduais de saúde.

PARTICULARIDADES IMUNOLÓGICAS, ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DA GESTAÇÃO

A gestação normal está associada a ajustes fisiológicos e anatômicos que acarretam acentuadas mudanças no organismo materno.¹⁵ Para que a gestação venha a termo, é necessário que o organismo da mãe suporte o desenvolvimento de “um corpo estranho” (neste caso, o conceito) no seu interior. Fisiologicamente, em uma mulher adulta cujo sistema imune se encontre hígido, isto seria impossível, uma vez que este sistema trabalha para eliminar tudo o que não seja próprio do organismo. A literatura descreve que uma intrincada rede imunorregulatória precisa ser acionada para que a mãe possa tolerar a presença, permitir a implantação e manutenção do conceito até o nascimento do mesmo.¹⁶ Segundo Luppi et al.,¹⁷ com o avanço da gestação, há uma ativação progressiva do sistema imunológico inato, caracterizada pelo aumento no número de granulócitos circulantes, por uma maior atividade fagocítica destes granulócitos, pela mudança no perfil de antígenos de superfície expressos pelos monócitos e pela produção seletiva de citocinas por estas mesmas células. Conforme o mesmo estudo, nesse período também ocorre uma supressão do sistema imunológico adaptativo, marcada pela diminuição na ativação dos linfócitos T, a qual é evidenciada pela diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias. A soma deste conjunto de fatores torna a gestante tolerante aos antígenos paternos expressos pelo feto, o que possibilita a aceitação do mesmo e a manutenção da gravidez,¹⁷ incluindo fatores imunomodulatórios para a tolerância e regulação do desenvolvimento fetal e formação da placenta, como hormônios e citocinas que agem sobre o organismo da mãe, atuando em células *Natural Killer* uterinas (uNK), na atividade dos linfócitos T regulatórios e no

reconhecimento das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade paterno (expressas pelo embrião).¹⁶ Além disso, dados de Sacks et al.¹⁸ sugerem que fatores produzidos e liberados pela placenta agem de forma sistêmica, ativando monócitos e outras células do sistema imune inato.¹⁸ Os monócitos, durante a gravidez, também seriam capazes de responder a infecções, por exemplo, causadas por bactérias Gram negativas protegendo, assim, gestante e feto da ação de patógenos.¹⁷

Em vista do exposto, fica claro que mulheres em período de gestação apresentam uma alteração na resposta imunológica, ficando a resposta sistêmica às infecções afetada. Apesar da gestante não ser vista como alguém tipicamente imunossuprimida, Michelin et al.¹⁶ sugerem que as alterações imunológicas podem induzir a um estado de maior suscetibilidade a diversos patógenos, incluindo vírus, bactérias e parasitas.¹⁶

No período inicial da gestação, sob a influência dos esteróides sexuais, há um aumento acentuado de uma população específica das células NK, que sofrem alterações no número, fenótipo e atividade. Foi demonstrado que essas células são reguladores importantes da autoimunidade e da tolerância imune, segregando uma grande variedade de citocinas e exercendo múltiplos efeitos no sistema imunológico. Há, além disto, um efeito inibitório na atividade dos linfócitos B e a diminuição da produção de autoanticorpos. As modificações do sistema imunológico das gestantes são particularmente acentuadas ao final da gestação, sendo que determinados hormônios, como o estrogênio, a prolactina e a progesterona, parecem influenciar nas mesmas.¹⁹ De uma forma geral, a progesterona é o hormônio feminino com atividade mais peculiar sobre o sistema imune materno e na interface materno-fetal. A progesterona por si só é capaz de suprimir a função efetora dos linfócitos T, exercendo um efeito direto de modulação de canais de potássio da membrana celular e também sobre os íons-cálcio, com efeito direto sobre a expressão gênica dessas células. Talvez o mais importante efeito imunorregulatório da progesterona esteja relacionado com a sua ação sobre os linfócitos T, cujos receptores são do tipo $\gamma\delta$. Esse tipo de linfócito T, sob o estímulo alogênico, passa a expressar também receptores para a progesterona. A partir disso, sob altas concentrações desse hormônio, tais linfócitos passam a sintetizar uma proteína imunomodulatória, chamada de Fator Bloqueador Induzido pela Progesterona (*Progesterone Induced Blocking Factor* – PIBF).^{16,20} Essa proteína inibe a liberação de ácido aracônico, diminuindo a inflamação, inibindo a atividade das células NK e modificando o balanço de citocinas.²¹

Além de alterações imunológicas, as gestantes sofrem algumas adaptações fisiológicas, apresentando alterações mecânicas e hormonais, o que leva a modificações no sistema cardiovascular e pulmonar, com aumento da frequência cardíaca, volume sanguíneo, consumo de oxigênio e redução da capacidade pulmonar. A distensão do útero, em decorrência do crescimento do feto, notadamente no último trimestre de gravidez, pressiona o diafragma e diminui a capacidade residual funcional pulmonar.²² Além disto, há um maior risco de aspiração do conteúdo gástrico. Ocorre também o aumento do risco de edema pulmonar, graças à elevação desproporcional da massa eritrocitária e do volume plasmático, os quais levam a diminuição da pressão oncótica.²³

A literatura descreve que as gestantes têm maior risco de complicação durante as epidemias de influenza sazonal, principalmente quando no segundo e terceiro trimestres.²² Sabe-se que a gripe sazonal aumenta a taxa de mortalidade de mulheres grávidas.²⁴ Nos Estados Unidos, uma revisão realizada durante o inverno observou que as mulheres no terceiro trimestre da gravidez eram cinco vezes mais sujeitas a internações provocadas por problemas cardíacos e pulmonares, se comparadas às mulheres não gestantes portadoras de problemas crônicos.²⁵ De modo geral, perante todas estas alterações e adaptações, as infecções virais se manifestam de forma mais grave quando adquiridas durante a gestação, especialmente na segunda metade da gravidez, tornando a gestante mais propensa a complicações, que tendem a acontecer mais no segundo e terceiro trimestres.²⁶

O VÍRUS INFLUENZA A/H1N1 NA GESTAÇÃO

No século passado o vírus influenza A foi o agente causador de três pandemias globais: a gripe Espanhola (1918), a gripe Asiática (1957) e a gripe de Hong Kong (1968). Tais pandemias provocaram um grande número de mortes e revelaram que a mortalidade entre as gestantes foi maior do que entre as mulheres fora do período gestacional.²⁶ Durante a pandemia de 1918, de uma série de 1.350 mulheres grávidas, cerca de 50% desenvolveram pneumonia, com mortalidade de 27%, altas taxas de abortos espontâneos e de partos prematuros, sendo o terceiro trimestre o período mais crítico.²⁵ Na pandemia de 1957, além da alta taxa de mortalidade materna (20%), foi relatado o aumento da incidência de defeitos congênitos, como defeitos do tubo neural e anormalidades cardíacas.²⁴ Na Argentina, dentre os 1.262 casos confirmados de influenza A/H1N1, até julho de 2009, 415 (32%) ocorreram em

mulheres em idade reprodutiva (15-40 anos), com 23 óbitos entre gestantes.²⁷ Estudos sugerem, ainda, que a exposição pré-natal, mesmo sem complicações maternas, pode ter consequências na vida adulta dos indivíduos.²⁶

O vírus A/H1N1 causa infecção respiratória, quadro clínico em que a capacidade ventilatória do paciente pode ser um fator importante para agravamento do quadro, como nos quadros de síndrome respiratória aguda grave. Como já foi descrito, a gestante, no último trimestre, está com o diafragma comprimido pelo feto, apresentando uma capacidade ventilatória restrita.²⁸ Se ela for portadora de doenças crônicas, como asma brônquica, cardiopatias, nefropatias, hemoglobinopatias, doenças auto imunes ou condições de imunodepressão, esses mecanismos se intensificam ainda mais.²² De acordo com Lim e Mahmood,²⁶ estudos realizados nos Estados Unidos demonstraram que gestantes com a gripe A/H1N1 tiveram quatro vezes mais chances de serem hospitalizadas por complicações em comparação à população não grávida, além de pertencerem ao grupo de pacientes que mais precisaram ser internados em unidades de cuidados intensivos.²⁶ As principais complicações reportadas em gestantes acometidas pelo vírus influenza A/H1N1 foram síndrome de desconforto respiratório do adulto, embolia pulmonar, edema pulmonar, pneumonia bacteriana, insuficiência renal e morte, enquanto que dentre as complicações fetais, foram citados partos prematuros, casos de sofrimento fetal e óbitos.²⁹

A maioria das mulheres grávidas acometidas pelo A/H1N1 apresenta um quadro clínico leve, recuperando-se bem. Contudo, é importante que sejam avaliadas no início da doença e comecem a tomar medicamentos antivirais, de preferência nas primeiras 48 horas desde o surgimento dos sintomas de gripe. A temperatura deve ser controlada regularmente e deve ser incentivada a ingestão de líquidos, pois casos de trabalho de parto prematuro e anomalias fetais foram associados a episódios maternos de febre alta não controlada.²⁶ A rápida administração de medicamentos antivirais foi relacionada a casos de influenza pandêmica A/H1N1 com melhor prognóstico, não sendo fator limitante para o tratamento o estágio da gestação ou a presença de comorbidades.¹⁴ Os inibidores de neuraminidases, como o oseltamivir e o zanamivir, são as drogas de escolha para o tratamento e profilaxia da influenza, sendo o oseltamivir a droga de primeira opção.³⁰ Pacientes gestantes com comorbidades subjacentes, como doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, doenças cardíacas e obesidade, necessitam geralmente de maiores cuidados, por apresentarem risco aumentado para complicações graves.²⁶

A Secretaria da Saúde do Estado da Bahia considera o estado de gestação um período tão diferenciado na vida das mulheres, em termos de fatores de risco para influenza A/H1N1, que sugere que as profissionais de saúde gestantes, independente da idade gestacional, devam ser retiradas dos locais de atendimento de pacientes potencialmente infectados e ser realocadas para áreas administrativas ou locais de menor exposição. Sugere ainda que gestantes evitem exposição a aglomerações de pessoas, além de alertar para a importância das medidas preventivas, como higiene das mãos, limpeza e ventilação do ambiente, dentre outras, cabendo às autoridades sanitárias manter essas recomendações periodicamente.²²

A mortalidade materna pode ser reduzida se durante o pré-natal as gestantes forem aconselhadas sobre a importância da vacinação contra a gripe A/H1N1.¹⁴ No ano de 2010, constatou-se uma redução significativa das taxas de morbidade e de mortalidade, além da queda no número de casos de gripe A/H1N1, especialmente devido às campanhas de vacinação promovidas.³⁰ No que se refere às gestantes, a vacina aplicada deve ser a monovalente contra a influenza A/H1N1 de vírus inativados e sem adjuvante, a qual apresenta efetividade média acima de 95%, sendo relevante citar que, além de reduzir os quadros de infecção respiratória entre as mulheres grávidas, a vacina pode levar à transferência passiva de anticorpos da mãe para o feto.³¹

CONCLUSÕES

Esta revisão bibliográfica identificou, como principais complicações responsáveis pela grande morbidade e mortalidade das gestantes acometidas pelo vírus influenza A/H1N1, a síndrome de dificuldade respiratória do adulto, a embolia pulmonar, o edema pulmonar, a pneumonia bacteriana secundária e a insuficiência renal. Os estudos demonstraram que as infecções virais se manifestam de forma mais grave quando adquiridas durante a gestação, tornando a gestante mais propensa a complicações, que tendem a acontecer mais no segundo e terceiro trimestres.

As mulheres grávidas, por apresentarem diversas alterações imunológicas, anatômicas e fisiológicas, características desse período, necessitam de maiores cuidados quando acometidas por doenças infecciosas, principalmente aquelas relacionadas aos sistemas cardiorrespiratório, já que a capacidade ventilatória é um dos fatores decisivos para possíveis complicações entre essas pacientes. O vírus influenza A/H1N1, por ser um vírus que provoca quadros respiratórios graves e que, pelos dados publicados, atingiu de forma singular o grupo de gestantes (mesmo aquelas anteriormente

consideradas saudáveis), exige especial atenção dos profissionais da área da saúde e de toda a população. Medidas preventivas, como lavar as mãos, evitar o contato com pessoas acometidas pela gripe, aderir à vacinação e um adequado tratamento, com antivirais e suporte hospitalar, podem diminuir o número de casos de influenza pandêmica A/H1N1 e de sua morbidade e mortalidade, não só entre as mulheres grávidas, mas entre a população em geral.

REFERÊNCIAS

1. Vranjac A. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória /CVE/CCD/SES-SP. Características dos casos notificados de Influenza A/H1N1. Rev Saúde Pública. 2009; 43:900-4.
2. Duarte PAD, Venazzi A, Youssef NCM, et al. Pacientes com infecção por vírus A (H1N1) admitidos em unidades de terapia intensiva do Estado do Paraná, Brasil. Rev Bras Ter Intensiva. 2009;21:231-6.
3. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. J Clin Virol. 2009; 45:191-195
4. World Health Organization. Global Alert and Pandemia (H1N1) 2009. [acesso 2010 out 30]. Disponível em: http://www.who.int/crs/don/2010_08_06/en/index.html
5. Informe epidemiológico influenza pandêmica H1N1 2009 – Abril, 2010. Bol Epidemiol Paulista (BEPa)[Internet] 2010; 79(76):[5p.]. [acesso 2010 out 30]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa76_influa.htm
6. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Nota Técnica N.º 15/2010/COVER/CGDT/DEVEP/SVS/MS. A Organização Mundial da Saúde (OMS) decreta em 10/08/2010 o início da fase pós-pandêmica do vírus Influenza Pandêmica (H1N1) 2009. [acesso 2011 mar 22]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nt_15_fase_pos_pand_virus_influ_a_10082010.pdf
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Técnico Quinzenal de Influenza. Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 – Monitoramento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em Hospitalizados. Ed. n.º 9, set 2010 [acesso 2010 out 30]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_influenza_setembro_2010.pdf
8. Brasil. Ministério da Saúde. Informativo on-line sobre Influenza A (H1N1). Portal da Saúde. [acesso 2010 out 30]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1616
9. Verrastro CGY, Abreu Junior L, Hitomi DZ, et al. Manifestations of infection by the novel influenza A (H1N1) virus at chest computed tomography. Radiol Bras. 2009;42:343-8.
10. Gatherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. J Clin Virol. 2009;45:174-8.
11. Machado AA. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. J Bras Pneumol. 2009;35:464-9.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Histórico da Influenza. [acesso 2012 jan 6]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31255&janela=1

13. Baehr MF, Morin RG, Del Solar HJA, et al. Caracterización clínica de adultos menores y mayores de 50 años hospitalizados por influenza A H1N1 2009 en un centro hospitalario privado en Santiago, Chile. *Rev Chil Infect.* 2010;27:139-43.
14. Jiménez MF, Beitume PE, Salcedo MP, et al. Outcomes for pregnant women infected with the influenza A (H1N1) virus during the 2009 pandemic in Porto Alegre, Brazil. *Int J Gynecol Obstet.* 2010;113:217-9.
15. Souza A, Filho MB, Ferreira L. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2002;24(1):29-36.
16. Michelon T, Silveira JG, Graudenz M, et al. Imunologia da gestação. *Revista da AMRIGS*, 2006;50 (2):145-51.
17. Luppi P, Haluszczak C, Betters D, et al. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. *J Leukoc Biol.* 2002;72:874-84. Souza A, Filho MB, Ferreira L. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev. Bras. Hematol Hemoter.* 2002;24:29-36.
18. Sacks G, Sargent I, Redman C. An innate view of human pregnancy. *Immunol Today.* 1999;20:114-8.
19. Neves C, Medina JL, Delgado JL. Alterações endócrinas e imuno-modulação na gravidez. *Arqui Med.* 2007;21:175-82.
20. Szekeres-Bartho J, Faust ZS, Varga P, et al. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production. *Am J Reprod Immunol*, 1996;35:348-51.
21. Szekeres-Bartho J, Polgar B, Kozma N, et al. Progesterone-dependent immunomodulation. *Chem Immunol Allergy.* 2005;89:118-25.
22. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB). Nota Técnica – Influenza A H1N1 - Agosto/2009 [acesso 2011 jul 19]. Disponível em: www.saude.ba.gov.br/divep/gripesuina/Notas_Técnicas/Nota_Técnica_Influenza_A_H1N1_Especifica_para_Gestantes.pdf
23. Barreto SM, Henn LA. Doenças pulmonares na gravidez. In: Freitas F, Martins-Costa SH Ramos JGL, ET AL. Rotinas em obstetria. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 508-37.
24. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:95-100.
25. México. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Guía de manejo clínico de influenza A (H1N1) en mujeres embarazadas (12-nov-2009). [acesso 2010 nov 3]. Disponível em: http://promocion.salud.gob.mx/dgps/interior1/lineamientos_influenza.html
26. Lim BH, Mahmood TA. Pandemic H1N1 2009 (swineflu) and pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2010;20:101-6.
27. Argentina. Grupo Promotor de Políticas Informadas – Ministerio de Salud de la Nación. Influenza tipo A (H1N1) en embarazadas. Síntesis de la evidencia y recomendaciones sobre profilaxis y tratamiento. [acesso 2011 mar 22]. Disponível em: www.saludinvestiga.org.ar/.../iecs.../pandemia_embarazadas_msal.pdf
28. Siqueira, MM. Cientistas em ação: mais tempo e pesquisas são indispensáveis para desvendar vírus A (H1N1). *Hist Cienc Saúde – Manguinhos.* 2009;16:1057-63. [acesso 2010 nov 3]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v16n4/13.pdf>
29. Saleeby E, Chapman J, Morse J, et al. H1N1 Influenza in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;114:885-91.
30. Carneiro M, Trench FJP, Waib LF, et al. Influenza H1N1 2009: revisão da primeira pandemia do século XXI. *Rev AMRIGS.* 2010;54:206-13.
31. Ramírez AT. La influenza pandémica A (H1N1) em mujeres embarazadas. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78:121-7.