

Epidemiologia da Influenza A (H1N1) na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais – Brasil

Epidemiology of Influenza A (H1N1) in the Triângulo Mineiro and high Paranaíba Regions, Minas Gerais – Brazil

Adriano dos Reis Ferreira¹, Lizandra Ferreira de Almeida e Borges²

DOI: 10.5935/2238-3182.20130008

RESUMO

Introdução: a influenza A, mais conhecida como gripe, é uma infecção viral aguda do sistema respiratório, altamente transmissível e de distribuição mundial. Há quatro anos o vírus Influenza A pandêmico (H1N1) 2009 surgiu no México e rapidamente se espalhou pelo mundo, provocando pandemia de grandes proporções, alertando para a extensão a cada ano da gripe sobre o ser humano. **Objetivo:** determinar a ocorrência de influenza A H1N1 na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, administrados pela Gerência Regional de Saúde de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. **Metodologia:** os dados foram obtidos das fichas de Investigação de Influenza Humana por novo subtipo (pandêmico), via SINAN, no período de junho de 2009 a julho de 2010. Foi avaliada a taxa de incidência, mortalidade e letalidade, assim como a frequência relativa dos fatores de risco. **Resultados:** 12 municípios na região apresentaram casos de influenza A (H1N1), com incidência de 9,14 casos para/100.000 habitantes, mais frequente em mulheres (65,4%) na faixa etária entre 20 a 49 anos e residentes principalmente em Uberlândia. Foram registrados 20 óbitos, com taxa de mortalidade de 1,2 casos/100.000 habitantes e letalidade de 23%. **Conclusão:** para o controle de grandes epidemias como a de influenza A (H1N1) são necessárias diversas e coordenadas ações de saúde pública voltadas para a prevenção e controle das doenças com tendências à pandemia.

Palavras-chave: Influenza Humana; Vírus da Influenza A; Vírus da Influenza A Subtipo H1N1; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Influenza A, commonly known as the flu, is an acute viral infection of the respiratory system, highly transmissible and of worldwide distribution. Four years ago, the pandemic Influenza A (H1N1) virus of 2009 emerged in Mexico and quickly spread worldwide, causing a major pandemic, underscoring the yearly extension of flu among humans. **Objective:** To determine the occurrence of the influenza A H1N1 virus in the Triangulo Mineiro and High Paranaíba regions, as assessed by the Regional Health Division of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. **Methodology:** Data were obtained from the Investigation of Human Influenza by new (pandemic) subtype Report Sheets via SINAN, from June 2009 to July 2010. We evaluated incidence rate, mortality and lethality, as well as the relative frequency of risk factors. **Results:** 12 cities in the region had cases of influenza A (H1N1), with an incidence of 9.14 cases per 100,000 inhabitants, with a higher frequency in women (65.4%), aged 20-49 years-old and mainly citizens of Uberlândia. There were 20 deaths, with a mortality rate of 1.2 cases per 100,000 inhabitants and a mortality rate of 23%. **Conclusion:** for the control of major epidemics such as influenza A (H1N1) several coordinated public health interventions are required, aimed at the prevention and control of diseases with pandemic trends.

Key words: Influenza, Human; Influenza A Virus; Influenza A Virus H1N1 Subtype; Epidemiology.

¹ Biólogo, Centro Universitário do Cerrado, Patrocínio, MG – Brasil.

² Professora Adjunta do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO – Brasil.

Recebido em: 19/08/2011
Aprovado em: 17/11/2012

Instituição:
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública,
Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO – Brasil.

Autor correspondente:
Lizandra Ferreira de Almeida e Borges
E-mail: lfaborges@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O vírus da gripe suína contém genes do vírus Influenza A do ser humano, suíno e aviário que tem circulado em porcos na América do Norte e outras regiões, pelo menos há 80 anos e identificado nos Estados Unidos desde 1998.¹ Apresenta-se como infecção viral aguda do sistema respiratório, altamente transmissível e por isso de distribuição mundial.²

Um novo vírus Influenza A (H1N1) pandêmica, popularmente conhecido como gripe suína, que se caracteriza por combinação única de segmentos de gene entre o vírus característico humano e suíno foram inicialmente identificados em março a maio de 2009 no México, Canadá e outros países.¹ Foi identificado como causa de infecção autolimitada, com incubação de dois a sete dias, sem complicações respiratórias e sintomatologia semelhante à da gripe sazonal (tosse, dor de garganta, coriza, dor de cabeça e mialgia), mas com alguns casos envolvendo vômitos ou diarreia.^{2,3}

De 15 de abril até 5 de maio de 2009, o total de 642 casos foi confirmado em humanos nos Estados Unidos, mas é provável que tenha sido subestimado.¹

O vírus da influenza A pertence à família dos ortomixovírus, cujo genoma é formado por RNA fita simples. O vírus H1N1 consiste numa variante do vírus influenza, que surgiu possivelmente de mutação do material genético do vírus humano, suíno e aviário que se encontrava simultaneamente em porcos. Tem sua identificação baseada nos tipos de enzimas que se localizam em sua superfície, chamadas de hemaglutinina (H) e neuraminidase (N).^{2,4}

O tratamento da infecção por influenza A (H1N1) requer cuidados gerais, como dieta hipercalórica e normoproteica, hidratação das vias aéreas, pela ingestão frequente de líquidos, nebulização e vaporização.⁵ O tratamento sintomático é realizado pela administração de medicação analgésica e antipirética. Os inibidores de neuraminidases (oseltamivir e zanamivir) são drogas de escolha para o tratamento e profilaxia da influenza. O primeiro deve ser considerado a primeira escolha terapêutica, enquanto o zanamivir deve ser reservado para o tratamento de pacientes cujo vírus tenha demonstrado resistência ou reações adversas ao oseltamivir.⁶ Esses antivirais podem impedir a manifestação clínica da doença se tomados até 48 horas depois de instalada a infecção e mantidos por mais 10 dias.²

No Brasil, os primeiros casos da doença foram relatados em abril de 2009 e em pouco tempo se espalhou para vários estados, inclusive Minas Gerais,

onde os primeiros casos de influenza pandêmica A (H1N1) ocorreram em maio do mesmo ano.² Os três primeiros casos confirmados pela Gerência Regional de Saúde de Uberlândia, Minas Gerais, ocorreram em junho de 2009, em Uberlândia.

Em 2009, a maioria dos casos brasileiros distribuiu-se nas regiões Sul e Sudeste, com frequências de 22,6 e 42,8%, respectivamente, sendo a maior proporção de casos confirmada na faixa etária entre os 15 e 49 anos e predominando em mulheres (58%).⁷ Em Minas Gerais, no mesmo período, foram registrados 1.642 casos.⁸

A influenza A (H1N1) é considerada importante agravo em saúde pública, tendo em vista o número de vítimas acometidas e a facilidade de disseminação do agente infeccioso. Esse acontecimento fez surgir o Sistema Nacional de Vigilância da Influenza, caracterizando essa doença como notificação obrigatória. Baseado nisso, o objetivo deste estudo foi determinar a incidência e o perfil epidemiológico da influenza A (H1N1) na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, segundo as notificações pela Gerência Regional de Saúde de Uberlândia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo analisou as fichas de notificação por influenza A (H1N1) do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) na região do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, atendidas pela Gerência Regional de Saúde de Uberlândia (GRS-Uberlândia), localizada na cidade de Uberlândia, Minas Gerais, que envolve 18 municípios (Uberlândia, Patrocínio, Abadia dos Douros, Araguari, Araporã, Cascalho Rico, Coromandel, Douradoquara, Estrela do Sul, Grupiara, Indianópolis, Irai de Minas, Monte Alegre de Minas, Monte Carmelo, Nova Ponte, Prata, Romaria e Tupaciguara), no período entre junho de 2009 e julho de 2010.

A partir de julho de 2009, a notificação passou a ser de casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no SINAN *on-line*, utilizando a Ficha de Investigação Individual e a Síndrome Gripal notificada no módulo “Surto” no SINAN-NET.

Todos os casos confirmados de infecção humana pelo vírus da influenza A (H1N1), foram definidos pela confirmação laboratorial por um ou mais dos testes RT-PCR e/ou cultivo celular, específicos para o vírus da influenza A (H1N1), e descartados os casos não confirmados, não monitorados ou apenas suspeitos.

Foram consideradas, para este estudo, as seguintes variáveis: faixa etária, sexo, gestante, escolaridade, mu-

nício e zona de residência; vacinação contra a gripe sazonal e antipneumocócica, contato com caso suspeito ou confirmado; sinais e sintomas, incluindo as comorbidades e hospitalização. Foram então calculadas as frequências, incidência, mortalidade e letalidade.

Esta pesquisa foi aprovada por um Comitê de Ética em Pesquisa e pela Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, previamente à sua realização.

RESULTADOS

Foram notificados e confirmados, entre junho de 2009 e julho de 2010, 93 casos de influenza A (H1N1), pela GRS-Uberlândia, sendo que seis deles, moradores de outras regiões não geridas pela GRS-Uberlândia, foram por isso excluídos deste estudo. Portanto, tem-se uma população de 87 casos, com coeficiente de incidência de 9,1 casos para cada 100.000 habitantes. Dos 18 municípios geridos pela GRS-Uberlândia, somente 12 notificaram casos da doença, destacando-se os municípios de Uberlândia (60,3%), Patrocínio (11,5%) e Araguari (8,0%), sendo a mais alta incidência em Abadia dos Dourados, Douradoquara e Monte Alegre de Minas, quando comparados com os demais, com 59,0; 52,3 e 21,1 a cada 100.000 habitantes, respectivamente. E as mais baixas em Coromandel e Prata, com 3,6 e 3,8 a cada 100.000 habitantes, respectivamente (Tabela 1).

Os casos confirmados de influenza A (H1N1) predominaram no sexo feminino, correspondendo a 57

casos (65,5%), sendo 11 (19,3%) grávidas. A faixa etária mais acometida pela influenza A (H1N1) foi entre 15 e 39 anos (57,5%), seguidos pelos com mais de 40 anos (28,7%) de idade (Tabela 2). Entre as crianças, sete tinham menos de quatro; e cinco tinham entre cinco e 14 anos de idade, totalizando 12 (13,8%).

Verificou-se no mês de agosto o mais alto número de notificações, no total de 42, representando 48,3% dos casos. No ano de 2010, somente os meses de janeiro e maio apresentaram notificações confirmadas por influenza A (H1N1), sendo um caso em janeiro e dois em maio (Tabela 2).

A maioria dos indivíduos acometidos morava em área urbana (94,3%) e não recebeu vacina contra a gripe sazonal e antipneumocócica (72,4%), provavelmente porque os acometidos tinham mais de 15 anos de idade e não era recomendada essa vacinação. Os principais sinais e sintomas relatados foram: febre, tosse e mialgia, com 85,4, 93,1 e 67,8%, respectivamente. A conjuntivite e a diarreia foram os menos frequentes, com 8,0 e 14,9%, respectivamente.

Do total de casos confirmados, 54 (62,1%) possuíam pneumopatia (9,2%), doença metabólica (8,0%) e tabagismo (6,9%), além de gravidez, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, diabetes *mellitus*, todos em reduzido número. A hospitalização ocorreu em 56 (64,4%) dos casos. Observou-se, em 16,1% dos pacientes, contato com casos suspeitos ou confirmados de influenza humana nos 10 dias que antecederam o início dos sinais e sintomas.

Tabela 1 - Casos confirmados de influenza A (H1N1) por município de residência e sexo, na GRS – Uberlândia, 2009-2010

Município	Notificações (%)	Sexo		Incidência/100.000 habitantes
		M	F	
Abadia dos Dourados	4 (4,6)	1	3	59,0
Araguari	7 (8,0)	0	7	6,3
Araporã	1 (1,2)	0	1	15,6
Coromandel	1 (1,2)	0	1	3,6
Douradoquara	1 (1,2)	1	0	52,3
Indianópolis	1 (1,2)	0	1	15,3
Monte Alegre de Minas	4 (4,6)	2	2	21,1
Monte Carmelo	3 (3,5)	2	1	6,6
Patrocínio	10 (11,5)	3	7	11,7
Prata	1 (1,2)	0	1	3,8
Tupaciguara	1 (1,2)	1	0	4,2
Uberlândia	53 (60,9)	20	33	8,5
Total (%)	87 (100,0)	30 (34,5)	57(62,5)	9,1

Fonte: SINAN NET (2009/2010).

Tabela 2 - Distribuição dos casos confirmados de influenza A (H1N1) pela GRS-Uberlândia, 2009-2010

Variáveis	Nº de casos (%)
Sexo	
Masculino	30 (34,5)
Feminino	57 (65,5)
Idade	
1 a 14 anos	12 (13,8)
15-39 anos	50 (57,5)
40 ou mais anos	25 (28,7)
Trimestres	
Jun-Ago (09)	55 (63,2)
Set-Nov (09)	22 (25,3)
Dez (09)-Mai (10)	10 (11,5)
Comorbidades	
Cardiopatas	4 (4,6)
Pneumopatas	8 (9,2)
Tabagista	6 (6,9)
Outras	36 (41,4)
Contato com casos confirmados ou suspeitos	15 (17,2)
Recebimento prévio da vacina da gripe sazonal	3 (3,4)
Hospitalização	56 (64,4)

Fonte: SINAN NET (2009/2010).

Não foi possível determinar a que tipo de tratamento a população acometida foi submetida, nem o tempo de internação. A cura da síndrome gripal ocorreu na maioria (52, 59,8%) e o óbito pela infecção em 20 (23,0%) dos casos, com taxa de mortalidade de 2,0/100.000 habitantes, mais alto nas cidades de Abadia dos Dourados com 29,5/100.000 habitantes e Patrocínio com 4,7/100.000 habitantes (Tabela 3). A taxa de letalidade, entre os casos de Influenza A (H1N1), no período de junho de 2009 a julho de 2010 na GRS de Uberlândia foi de 23% (20/87), a maioria mulheres (63%), não gestantes e com idades entre 20 e 39 anos (50%).

Tabela 3 - Óbitos notificados e mortalidade por município de residência da GRS-Uberlândia, 2009-2010

Municípios	Nº de óbitos (%)	Taxa de Mortalidade/ 100.000 habitantes
Abadia dos Dourados	2 (10,0)	29,51
Coromandel	1 (5,0)	3,54
Monte Carmelo	2 (10,0)	4,36
Patrocínio	5 (20,0)	4,69
Uberlândia	10 (50,0)	4,20
Total	20 (100,0)	1,96

Fonte: SINAN NET (2009/2010).

DISCUSSÃO

A GRS-Uberlândia apresentou taxa de incidência mais baixa (9,14/100.000 habitantes) que a média nacional, que foi de 23,3/100.000 habitantes⁹, mas semelhante ao registrado no estado de Minas Gerais, 9,21/100.000 habitantes, no mesmo período estudado.⁸

Segundo Neumann¹⁰, a confirmação de números baixos de casos confirmados deve-se, muitas vezes, às dificuldades operacionais de detecção nas amostras do vírus, falhas na notificação ou muitas vezes porque o paciente não procurou o serviço de saúde ou a infecção mostrou-se assintomática. Não foram notificados casos isolados de síndrome gripal, com ou sem fator de risco, inclusive os que receberam tratamento antiviral, o que pode subestimar o seu número total.

Com o aumento do número de casos de influenza A (H1N1), o que gerou mais conhecimento sobre a epidemiologia viral, observou-se a necessidade de trabalho de educação em saúde para diminuir a ansiedade, bem como possíveis equívocos que a população possa ter em relação à doença.

Neste trabalho constatou-se que o perfil epidemiológico das vítimas por influenza A (H1N1) nos municípios do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, administrados pela GRS-Uberlândia, foi semelhante, como a alta frequência entre as mulheres (65,5%), comparado ao perfil epidemiológico apresentado pelo Ministério da Saúde (64%).⁹ O período de intervenção foi diferente da fase de contenção da doença, predominando no primeiro o sexo feminino e no segundo o masculino.¹¹

A gripe suína, causada pelo vírus influenza A H1N1, já demonstrou provocar mais complicações e mortes entre as gestantes, pois as alterações imunológicas e fisiológicas levam a modificações no sistema cardiovascular e pulmonar, com aumento da frequência cardíaca, volume sanguíneo, consumo de oxigênio e redução da capacidade pulmonar.¹⁰ Nesta pesquisa foi registrado o adoecimento de uma gestante, com melhora após o atendimento médico.

O município de Patrocínio registrou o único óbito – uma criança – e Uberlândia o de um idoso (maior de 60 anos), não ocorrendo óbito de gestante. Segundo o Ministério da Saúde¹² e a Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais,¹¹ os grupos que mais apresentam risco de complicação para SRAG e síndrome gripal são as crianças (menores de quatro anos) e os maiores de 60 anos e que neste estudo estiveram presentes em 12,6% (11/87) dos casos. Neumann¹⁰ afir-

ma, ainda, que as crianças são mais suscetíveis ao contágio da influenza A (H1N1) do que adultos, devido à imaturidade imunológica e menos habilidade com o manejo das próprias secreções.

A observação de que cerca de 60% dos acometidos pela influenza A (H1N1) são menores de 18 anos de idade sugere que as crianças e adultos jovens devem ser mais suscetíveis à infecção e também que idosos tenham algum nível de proteção cruzada contra o vírus, como anticorpos preexistentes contra a gripe A.¹

Para a caracterização clínica dos casos suspeitos, deve-se averiguar a existência, no grupo acometido, de pessoas com fatores de risco para o desenvolvimento de complicações da doença como imunodepressão, problemas cardiovasculares e pneumopatias, insuficiência hepática, nefropatias crônicas e neurológicas, doenças metabólicas, faixa etária e população indígena.¹²

A doença possui baixa mortalidade, se comparada a outras doenças infecto-contagiosas, entretanto, sua disseminação e facilidade de se tornar pandemia é alta. A pandemia aconteceu, mesmo com a disponibilidade de medicamentos antivirais ativos, para a influenza. Esses medicamentos têm sido preconizados para tratamento precoce da infecção e redução de sua transmissão.¹³

Em maio de 2009, o *Center for Disease Control and Prevention* recomendou que, devido à gravidade da doença observada entre alguns pacientes, a terapia com inibidores da neuraminidase deveria ser priorizada para pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de infecção e pacientes em risco elevado de complicações pela gripe sazonal.¹ Não foi possível recuperar os dados da prescrição do medicamento estabelecido para o tratamento, embora esta pesquisa tenha sido realizada apenas com dados confirmados e a hospitalização ocorreu em 64,4% dos casos.

O conhecimento dos períodos de maior risco, caracterizados pelos meses de notificação, tem importância não apenas para preparar os serviços e os profissionais de saúde, mas para instituir melhores estratégias de controle contra as doenças. A ocorrência do maior número de casos em agosto deve-se provavelmente à rapidez com que essa doença disseminou-se, à falta de preparação e informação da população sobre os riscos e à demora na confirmação do diagnóstico. Além disso, é doença muito associada a aglomerações de pessoas, uma vez que o modo com que se propaga é pelo contato com gotículas de saliva de indivíduos contaminados.

A melhor maneira de se controlar a gripe é por intermédio de medidas de prevenção, facilmente aplicáveis em todos os locais de cuidado à saúde ou não. Porém, a aceitação e adesão da população a essas medidas dependem muito da forma como as pessoas percebem tal ameaça.¹⁴ A higienização das mãos com água e sabão antes das refeições, antes de tocar os olhos, boca e nariz; após tossir, espirrar ou usar o banheiro é a principal medida a ser adotada. Além disso, indivíduos suspeitos ou confirmados de infecção devem evitar contato com outras pessoas suscetíveis, bem como esquivar-se de aglomerações e ambientes fechados.¹⁵

Para controle do vírus H1N1, foi disponibilizada, em março de 2010, uma vacina específica, que oferece benefícios associados à redução do risco de transmissibilidade.^{16,17} Essa vacina era monovalente, composta pela cepa do H1N1 pandêmica de 2009, inativada, cuja efetividade média é superior a 95%.⁶ A vacina contra gripe sazonal é distribuída no Brasil, preparada a partir da seleção de subtipos virais como o H1N1, o H3N2 da influenza A e influenza B.^{8,12}

As evidências sugerem que o vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 tem apresentado uma dinâmica de transmissão semelhante à da influenza sazonal. A obtenção de informações mais precisas, objetivas e completas acerca dos agravos de notificação, como é o caso de influenza A (H1N1), possibilita conhecer melhor os casos, bem como o acompanhamento de sua evolução e vacinação, visto que as informações epidemiológicas permitem desenvolver estudos e intervenções em saúde pública mais consistentes, na tentativa de se evitarem novas pandemias.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais e à coordenação de Epidemiologia da Gerência Regional de Saúde de Uberlândia – MG, pela disponibilização dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med*. 2009; 360:2605-15.
2. Senna MC, Cruz VD, Pereira ACG, et al. Emergência do vírus influenza A-H1N1 no Brasil: a propósito do primeiro caso humano em Minas Gerais. *Rev Med Minas Gerais*. 2009; 19:173-6.

3. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, *et al.* Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol.* 2008; 167(7): 775-85.
4. Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, *et al.* Origins and evolutionary genomics of the 2009swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature.* 2009 Jun; 459:1122-5.
5. Marcial TM, Campos LN, Cota GF, *et al.* Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG): protocolo-guia de atendimento domiciliar e hospitalar de casos suspeitos ou confirmados de influenza A (H1N1). *Rev Med Minas Gerais.* 2009; 19(2):151-72.
6. Carneiro M, Trench FJP, Waib LF, Pedro FL, Motta F. Influenza H1N1 2009: revisão da primeira pandemia do século XXI. *Rev AMRIGS.* 2010 abr/jun; 54(2): 2006-13.
7. Informe Técnico Institucional. Divisão de doenças de transmissão respiratória. características dos casos notificados de influenza A/H1N1. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43:900-4.
8. Minas Gerais. Influenza A H1N1. Boletim Informativo. 2010 Abr.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 – Análise da situação epidemiológica e da resposta do Ano de 2009. Informe Epidemiológico. 2010 Mar.
10. Neumann CR, Azambuja MIR, Oliveira FA, Falk JW. Pandemia de Influenza A (H1N1): o que aprender sobre ela? *Revista HCPA.* 2009; 29:93-9.
11. Minas Gerais. Influenza A H1N1. Boletim Informativo. Ed. Especial. 2009; Ano XII.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Manejo Clínico de Síndrome Respiratória Aguda Grave. versão IV. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
13. Ferguson NM, Cummings DAT, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature.* 2006; 442: 448-52.
14. Holly S, Heywood AE, Mcclaws AL, *et al.* Why do I need it? I am not at risk! Public perceptions towards the pandemic (H1N1) 2009 vaccine. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 99.
15. Greco DB, Tupinambás U, Fonseca M. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no Brasil e no mundo, perspectivas. *Rev Med Minas Gerais.* 2009 abr/jun; 19(2): 132-9.
16. Barret PN, Portsmouth D, Ehrlich HH. Developing cell culture derived pandemic vaccines. *Curr Opin Mol Ther.* 2010; 12:21-30.
17. Tosh PK, Jacobson RM, Poland GA. Influenza vaccines: from surveillance through production to protection. *Mayo Clinic Proceed.* 2010; 85:257-73.