

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ELIANA BERNADETE CASER
LORENA BRUNORO**

**INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA A: ANÁLISE PROSPECTIVA
EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

VITÓRIA
2019

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	03
2. OBJETIVOS DO ESTUDO.....	07
3. MÉTODOS.....	08
3.1 COLETA DE DADOS E MÉTODO DIAGNÓSTICO.....	08
3.2 FATORES ANALISADOS	08
3.2.1 DADOS DEMOGRÁFICOS.....	09
3.2.2 ANTECEDENTES CLÍNICOS.....	09
3.2.3 APRESENTAÇÃO INICIAL.....	09
3.2.4 TRATAMENTOS REALIZADOS.....	09
3.2.5 DESFECHOS DOS PACIENTES.....	09
3.3 ANÁLISE DE DADOS.....	09
4. RESULTADOS.....	11
5. DISCUSSÃO.....	14
6. CONCLUSÃO.....	18
7. REFERÊNCIAS.....	19

1. INTRODUÇÃO

Em abril de 2009, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) identificou nos Estados Unidos dois casos de infecção humana com um vírus influenza A (H1N1) de origem suína caracterizada por uma combinação única de segmentos de genes que não foram identificados entre os vírus da gripe suína humana ou suína.¹ No mesmo período um surto de doença respiratória aguda iniciou-se no México. A doença alastrou-se rapidamente e em 11 de Junho de 2009, a Organização Mundial de Saúde elevou o nível de alerta pandêmico para o nível 6 (última fase), com evidência de transmissão interpessoal em pelo menos dois continentes. A emergência deste subtipo viral ocorreu por uma recombinação genética de vírus humano, suíno e aviário e devido à falta de imunidade prévia de grande parte da população sua disseminação foi rápida.²

No Brasil, a disseminação foi confirmada oficialmente em 16 de julho de 2009. Em 21 de Agosto de 2009, o Brasil tinha 34.506 casos de doença respiratória aguda grave. Destes, 5457 casos foram confirmados laboratorialmente como sendo secundários à infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) pandêmico (2009). Neste ano foram confirmadas 2060 mortes.³ O número de casos apresentou uma redução importante nos anos seguintes no Brasil, até que em 2016 foi detectada nova epidemia, com 1952 óbitos.⁴

Devido à pandemia, o número de pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) também aumentou em número absoluto, tornando-se ponto importante de vigilância e notificação pelo Ministério da Saúde, visto que a mortalidade foi maior nos acometidos por tal síndrome.

A infecção causada pelo vírus H1N1 inicia-se, como nos casos de Influenza, em geral com febre alta, seguida de mialgia, odinofagia, cefaléia, coriza e tosse seca. A febre é o sintoma mais importante e dura em torno de três dias. Os sintomas respiratórios como a tosse e outros, tornam-se mais evidentes com a progressão da doença e mantêm-se em geral de três a cinco

dias após o desaparecimento da febre. Alguns casos apresentam complicações graves, como pneumonia, necessitando de internação hospitalar. Devido aos sintomas em comum, pode ser confundida com outras viroses respiratórias causadoras de resfriado.⁶

O efeito da infecção do vírus influenza no organismo resulta em hiperreatividade brônquica, obstrução das vias aéreas distais, capacidade de difusão prejudicada e inflamação alveolar.¹⁷⁻¹⁹ Todos esses fatores levam ao comprometimento respiratório e em casos graves a necessidade de internação em Unidades de terapia intensiva e intubação orotraqueal com ventilação mecânica. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam tratamento antiviral o mais rápido possível para pacientes com suspeita ou confirmação de influenza que tenham doença grave, complicada ou progressiva ou que necessitem hospitalização.²⁰ Oseltamivir e zanamavir são recomendados com base em dados que indicam que 99% das cepas circulantes são sensíveis a esses medicamentos. Vírus esporádicos resistentes ao oseltamivir em 2009 nas infecções por H1N1 foram identificados; no entanto, o impacto conhecido tem sido limitado.⁶

Estima-se que uma pessoa infectada seja capaz de transmitir o vírus para até dois contatos não imunes.²² As crianças com idade entre um e cinco anos são as principais fontes de transmissão dos vírus na família e na comunidade, sendo que podem eliminar os vírus por até três semanas. Outras importantes fontes de transmissão são os escolares (5-15 anos) e adultos.²³ Indivíduos imunocomprometidos podem excretar os vírus influenza por períodos mais prolongados, até meses.²¹ Recentemente, comprovou-se que os vírus sobrevivem em diversas superfícies (madeira, aço e tecidos) por 8 a 48 horas.²⁴ O uso do antiviral está indicado para todos os casos de síndrome respiratória aguda grave e casos de síndrome gripal com condições e fatores de risco para complicações, de acordo com o Protocolo de Tratamento de Influenza, do Ministério da Saúde de 2015. No caso de pacientes com síndrome gripal, sem condições e fatores de risco para complicações, a prescrição do fosfato de oseltamivir deve ser considerada baseada em julgamento clínico. Em todos os casos, o início do tratamento deve ser preferencialmente nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas. O antiviral apresenta benefícios mesmo se administrado após 48 horas do início dos sintomas.⁶

Em março de 2013 foi incluído na campanha de vacinação nacional contra Influenza o subtipo H1N1, juntamente com os já existentes H3N2 e Influenza B. Esta vacina é composta por diferentes cepas do vírus *Myxovirus influenzae* inativados, fragmentados e purificados.

Conforme fonte do Ministério da saúde de 2018, a vacina é priorizada pelo sistema público de saúde nos seguintes grupos: gestantes, crianças de seis meses a cinco anos, puérperas (até 45 dias do parto), profissionais da saúde, professores, povos indígenas, indivíduos com 60 anos ou mais de idade, adolescentes e jovens entre 12 e 21 anos sob medidas socioeducativas, população privada de liberdade e trabalhadores do sistema prisional, portadores de doença crônica não transmissíveis como pneumopatias, cardiopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica), diabetes melitus, doenças renal, hepática e neurológica crônicas, imunodeprimidos, obesos grau III e portadores de trissomias.

A vigilância da Influenza no Brasil é composta pela vigilância sentinela de síndrome gripal (SG), de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em pacientes internados em unidades de terapia intensiva e pela vigilância universal de SRAG. A vigilância sentinela conta com uma rede de unidades distribuídas em todas as regiões geográficas do país e tem como objetivo principal identificar os vírus respiratórios circulantes, além de permitir o monitoramento da demanda de atendimento por esta doença. A vigilância universal de SRAG monitora os casos hospitalizados e óbitos com o objetivo de identificar o comportamento da Influenza no país para orientar na tomada de decisão em situações que requeiram novos posicionamentos do Ministério da saúde e Secretarias de Saúde Estaduais e Municipais.⁶

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo de série de casos é descrever as características clínicas e desfechos dos pacientes internados com infecção pelo vírus influenza A (H1N1) em uma Unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital particular de Vitória-ES internados no período de março a junho de 2016.

3. MÉTODOS

O estudo é uma coorte prospectiva que incluiu todos os pacientes maiores de 18 anos admitidos na UTI de um hospital particular de Vitória-ES no período de março a junho de 2016 com diagnóstico de infecção por Influenza A (H1N1). O estudo foi aprovado e sua realização, autorizada, pelas comissões de ética em pesquisa do hospital. Como não houve exposição individual dos pacientes, não foi necessário o termo de consentimento.

3.1. COLETA DE DADOS E MÉTODO DIAGNÓSTICO

Foram coletados os dados de todos os pacientes que internaram na UTI com suspeita de infecção por H1N1, destes foram selecionados posteriormente somente os casos confirmados através do método diagnóstico RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real). As informações dos demais pacientes foram descartadas do estudo.

3.2. FATORES ANALISADOS

3.2.1 Dados demográficos: idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC);

3.2.2 Antecedentes clínicos: asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade (definida como IMC maior que 30kg/m^2), imunossupressão [quimioterapia, radioterapia, uso de corticóide sistêmico em dose maior que 5mg de prednisona (ou equivalente) por dia], neoplasia metastática, neoplasia hematológica, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), insuficiência cardíaca classe funcional IV (ICC-CF IV), gravidez (e trimestre da gestação), vacinação para Influenza;

3.2.3 Apresentação inicial: relação pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), escores de gravidade medidos pelo Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3 e Sequential Organ Failure Assessment (SOFA);

3.2.4 Tratamentos realizados: necessidade de ventilação mecânica [e nestes casos a driving pressure], uso de terapias de resgate para hipoxemia refratária (ECMO), o momento do início do antiviral em relação ao início dos sintomas dos pacientes;

3.2.5 Desfechos dos pacientes: tempo de internação hospitalar, tempo de ventilação mecânica invasiva, mortalidade hospitalar.

3.3. ANÁLISE DE DADOS

As variáveis contínuas foram apresentadas em médias, mediana, intervalo interquartil (25-75%) e percentual (%). Os dados dos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica foram comparados com os dos que não necessitaram. Não foi realizada análise de significância estatística devido ao pequeno número de pacientes selecionados.

4. RESULTADOS

Entre os meses de março e junho de 2016, foram notificados nesta Unidade de Terapia Intensiva 27 pacientes com suspeita diagnóstica de gripe A (H1N1); destes 11 tiveram confirmação diagnóstica posteriormente, sendo incluídos no estudo. A idade média foi de 52 anos e houve predominância do sexo feminino. A presença de comorbidades foi comum, sendo obesidade a mais prevalente. Apenas dois pacientes haviam sido vacinados previamente para Influenza (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos pacientes admitidos.

Variável	Valor
Idade-média (anos)	52
Sexo feminino	06 (54,5%)
SAPS 3	58 (50-67)
SOFA	05 (04-11)
Comorbidades	06 (54,5%)
-Obesidade	04 (36,3%)
-Diabetes Mellitus	01 (09%)
-Cardiopatia	01 (09%)
-Imunossupressão	01 (09%)
Vacinação para Influenza	02 (18%)

SAPS – Simplified Acute Physiology Score; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment. Resultados expressos em mediana (25%-75%) ou número (%)

Nesta serie de casos, 07 pacientes necessitaram de assistência ventilatória mecânica invasiva. Ao se comparar os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI) com aqueles que não necessitaram, nota-se que houve diferença quanto à mortalidade hospitalar

nos dois grupos, sendo 42,8% (três pacientes) nos que necessitaram de suporte ventilatório invasivo, enquanto nenhum óbito foi registrado no outro grupo. Dentre os pacientes que foram intubados, quase 50% havia sido submetido à ventilação não invasiva previamente. Em relação à idade, os que necessitaram de VMI eram mais jovens com idade média de 50 anos (Tabela 2).

Os pacientes que foram submetidos à VMI eram caracteristicamente mais graves, apresentando mediana do SAPS 3 e SOFA mais elevados. Todos estes apresentaram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, sendo intubados por este motivo. A mediana da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicial foi 113 (IIQ 101-152), da Driving Pressure 13 (IIQ 11-15) e mediana do tempo de ventilação mecânica invasiva 21 dias (IIQ 09-29). Tais pacientes apresentaram também maior tempo de internação hospitalar, com mediana de 28 dias (IIQ 14-30) em relação aos que não necessitaram de VMI, que ficaram internados numa mediana de 09 dias (IIQ 09-11). Um paciente necessitou de ECMO entre os submetidos à VMI devido hipoxemia refrataria, com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 70, vindo a falecer já no desmame da ECMO devido hemorragia intracraniana intraparenquimatosa.

O tempo entre início dos sintomas e introdução do Oseltamivir também apresentou diferença entre os grupos, sendo numa mediana de 6 dias (IIQ 4-7) entre os que necessitaram de VMI e de 2,5 dias (IIQ 2-4) nos que não necessitaram.

Tabela 2 - Comparação entre os pacientes que necessitaram ou não de ventilação mecânica invasiva

Variáveis	Ventilação mecânica invasiva (N= 07)	Sem ventilação mecânica invasiva (N=04)
Idade-média (anos)	50	58
SAPS 3	65 (56-70)	46 (34-58)
SOFA	09 (05-12)	04 (04-05)
Comorbidades	04 (36,3%)	02 (18%)
Presença de SDRA	07 (100%)	--
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inicial	113 (101-152)	--
-Tempo de VMI (dias)	21 (09-29)	--
-Driving Pressure	13 (11-15)	--
ECMO	01 (09%)	--
Tempo de internação hospitalar (dias)	28 (14-30)	09 (09-11)
Tempo entre início dos sintomas e uso de Oseltamivir (dias)	06 (04-07)	2,5 (2-4)
Pacientes submetidos a ventilação mecânica não invasiva	03	04
Mortalidade hospitalar	03 (42,8%)	--

SAPS - Simplified Acute Physiology Score; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; ECMO – Extracorpórea Membrana Oxigenação; VMI – Ventilação Mecânica Invasiva; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ - Relação pressão parcial de

oxigênio/fração inspirada de oxigênio. Resultados expressos em mediana (25%-75%) ou número (%).

5. DISCUSSÃO

A pandemia por influenza A (H1N1) no ano de 2009 foi a primeira do século XXI. Houve um número considerável de casos, que se disseminaram rapidamente e acometeram principalmente indivíduos jovens, como sugeriram diversas coortes publicadas.^{3,7,8} Devido ao grande número de casos, embora a letalidade da doença pareça ter sido baixa,^{3,7,9} houve uma grande quantidade de pacientes admitidos na UTI, o que gerou uma série de estudos relatando a apresentação clínica e a evolução destes pacientes.^{7,10,11,12}

Neste estudo, foi realizada uma coorte prospectiva de 11 pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva de um hospital particular de Vitória. Nossa coorte traz alguns dados semelhantes e outros conflitantes em relação à literatura.

A obesidade foi descrita como um dos fatores de risco mais importantes para a infecção por influenza A (H1N1)/2009. No presente estudo 36,3% dos pacientes eram obesos, proporção esta bem maior que a encontrada na população brasileira, que é de 18,9% conforme dados do Ministério da saúde de 2016. De forma geral, a proporção de pacientes obesos admitidos na UTI com quadros complicados da infecção por influenza A (H1N1)/2009 foi maior que a da população geral em diversos estudos.^{7,8,11} O motivo para a maior morbidade dos pacientes obesos ainda não está clara, mas talvez envolva alterações da mecânica respiratória, a coexistência de doenças cardiovasculares e metabólicas ou problemas no tratamento destes pacientes.

Segundo os dados publicados, a principal síndrome que levou à admissão dos pacientes na UTI foi insuficiência respiratória aguda. Neste estudo, a proporção de pacientes que necessitou de ventilação mecânica foi alta (63,6%), em concordância com a literatura.^{10,13} Um estudo prospectivo realizado em hospitais da Califórnia demonstrou que 65% dos pacientes internados na UTI foram submetidos à ventilação mecânica invasiva, e dentre estes a mortalidade foi de 49%, dados esses bem semelhantes ao nosso estudo, em que a mortalidade foi de 42,8%.⁹ No estudo espanhol 75% dos pacientes foram submetidos a ventilação mecânica invasiva, com 33% de mortalidade.¹³

Um dado interessante é quanto à falha da ventilação não invasiva, que ocorreu em 42,8% dos nossos pacientes. O índice de falha mostrou-se alto também em outras coortes, sendo de 72% no estudo mexicano,¹⁶ 75% na Espanha¹³ e 85% no Canadá¹⁵ e nos Estados Unidos.¹¹ Estes dados apontam na direção de evitar-se o uso de ventilação não invasiva em pacientes com síndrome respiratória aguda grave secundária ao influenza A (H1N1) ou pelo menos realizá-la com cautela e com atenta monitoração.

O tempo que nossos pacientes ficaram em ventilação mecânica invasiva foi relativamente elevado, 21 dias, quando comparado ao estudo canadense (12 dias)¹⁵ e ao mexicano (15 dias)¹⁶.

Nossos pacientes apresentaram mediana de Driving Pressure 13, variando entre 11 e 15, o que confere menor índice de mortalidade conforme estudo mexicano publicado em 2016 com 34 pacientes internados em UTI submetidos à ventilação mecânica, com significância estatística. Neste estudo a Driving Pressure média entre os pacientes que sobreviveram foi 15,26 e 21,39 entre os que evoluíram para óbito.¹⁴

O tempo entre o início dos sintomas e a administração de Oseltamivir neste trabalho foi maior nos pacientes que tiveram que ser submetidos à ventilação mecânica invasiva, isto é, nos que apresentavam maior gravidade e conseqüentemente mortalidade. Um estudo prospectivo realizado nos Estados Unidos também mostrou resultados semelhantes, além disso, nenhum paciente que faleceu havia recebido Oseltamivir nas primeiras 48 horas do início dos sintomas.¹⁰

Os dados deste estudo sugerem que o uso da droga antiviral é benéfico, especialmente quando iniciada de forma precoce. Apesar da ausência de dados definitivos sobre a eficácia clínica, o tratamento com medicamentos antivirais deve ser iniciado em pacientes hospitalizados com suspeita de infecção pelo vírus H1N1, mesmo se essa terapia for iniciada mais de 48 horas após o início dos sintomas, especialmente em pacientes com pneumonia e naqueles atendidos de forma ambulatorial que possuem maior risco de complicações.¹

Na nossa experiência a mortalidade geral foi de 27%, semelhante à

encontrada em outros estudos, em que variou de 17 a 54%.^{10,11,13,15,16} O escore SOFA dos nossos pacientes (mediana de 5) foi menor que os de outras séries (média de 7 no estudo espanhol,¹³ 6,8 no canadense,¹⁵ 9 no mexicano,¹⁶ 7 no norte-americano).¹¹ Quando levamos em consideração somente os pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva o SOFA foi 09 e a mortalidade 42,8%, corroborando com os resultados do estudo canadense em que a mortalidade foi maior nos pacientes com SOFA mais elevados, com significância estatística.

Este estudo tem diversas limitações. Primeiramente, todos os pacientes vieram de uma unidade de terapia intensiva de hospital particular de Vitória. Os fatores geográficos e econômicos provavelmente tiveram um impacto nos resultados. Segundo, descrevemos os achados de apenas 11 pacientes, o que impossibilita qualquer análise estatística mais detalhada. Portanto, acreditamos que nossos dados são para serem acrescentados aos gerados pela experiência inicial com a pandemia.

6. CONCLUSÃO

A infecção por H1N1 afetou principalmente adultos de meia idade, obesos, que não tomaram vacina, corroborando com os dados da literatura. Todos os pacientes intubados apresentavam SDRA, e tiveram maior mortalidade em relação aos outros. Conforme indicado pelo escores de gravidade, eram pacientes mais graves, justificando parcialmente a alta mortalidade.

7. 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; 360:2605-2615 June 18, 2009
- 2- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, Coordenadoria de Controle de Doenças. Características dos casos notificados de Influenza A/H1N1. Rev Saúde Pública = J Public Health. 2009; 43(5):900-4
 - 3- Oliveira W, Carmo E, Penna G, Kuchenbecker R, Santos H, Araujo W, Malaguti R, Duncan B, Schmidt M; Surveillance Team for the pandemic influenza A(H1N1) 2009 in the Ministry of Health. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). Euro Surveill. 2009;14(42). Erratum in: Euro Surveill. 2009;14(43)
 - 4- portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/05/Informe-Epidemiologico-Influenza-2016-SE-52.pdf
 - 5- SINAN Influenza Web/SVS/MS
 - 6- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2015. 1. ed., 1. reimp. Brasília: Ministério da Saúde, 2015 41 p.
 - 7- Ugarte S, Arancibia F, Soto R. Influenza A pandemics: clinical and organizational aspects: the experience in Chile. Crit Care Med. 2010;38(4 Suppl):e133-7.
 - 8- Duarte PAD, Venazzi A, Youssef NCM, Oliveira MC, Tannous LA, Duarte CB, 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(3):231-6.
 - 9- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. JAMA. 2009; 302(17):1896-902.
 - 10- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerma DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009;361(20):1935-44.
 - 11- Miller RR 3rd, Markewitz BA, Rolfs RT, Brown SM, Dascomb KK, Grissom CK, et al. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. Chest. 2010;137(4):752-8.
 - 12- Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, Orlandi C, Valentini R, Tiribelli N, Brizuela M, Balasini C, Mare S, Domeniconi G, Ilutovich S, Gómez A, Giuliani J, Barrios C, Valdez P; Registry of the Argentinian Society of Intensive Care SATI. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(1):41-8.

- 13-** Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, Guerrero J, Ruiz-Santana S, Marquez E, Del NogalSaez F, Alvarez-Lerma F, Martínez S, Ferrer M, Avellanas M, Granada R, Maraví-Poma E, Albert P, Sierra R, Vidaur L, Ortiz P, Prieto del Portillo I, Galván B, León-Gil C; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care*. 2009;13(5):R148.
- 14-** [Jose Luis Sandoval Gutierrez](#), [Rogelio Garcia Torrentera](#), [Cristobal Guadarrama Perez](#), [Carlos Castro Lopez](#). Driving Pressure Is the Most Predictive Respiratory Mechanic Parameter in ARDS (2016 Influenza A H1N1, Mexico City). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;195:A3762.
- 15-** Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302:1872– 1879
- 16-** Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macías AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302(17):1880-7.
- 17-** Utell MJ, Aquilina AT, Hall WJ, Speers DM, Douglas RG, Gibb FR, et al. Development of airway reactivity to nitrates in subjects with influenza. *Am Rev Respir Dis* 1980;121: 233–41.
- 18-** Levenson JE, Kaul DR, Saint S, Nallamotheu BK, Gurm HS. Clinical problem-solving. A shocking development. *N Engl J Med* 2013;369:2253–8.
- 19-** Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006;42: 518–24.
- 20-** Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60:1–24.
- 21-** Bricks, L.F.; Domingues, C.M.I.; Carvalhana, T.R.M.P.; Pereira, S.F.; Moraes, J.C. Influenza em crianças o que há de novo? *Journal of Health and Biological Sciences, Fortaleza*, v. 2, n. 3, p.125-134, 2014.
- 22-** Plans-Rubió, P. The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses. *Preventive Medicine, Nova Iorque*, v. 55, n. 1, p. 72-77, jul. 2012.
- 23-** NG, S.; Lopez, R.; Kuan, G.; Gresh, L.; Balmaseda, A.; Harris, E.; Gordon, A. The timeline of influenza virus shedding in children and adults in a household transmission study of influenza in Managua, Nicaragua. *The Pediatric Infectious Disease Journal, Baltimore*, v. 35, n. 5, p. 583-586, maio 2016.
- 24-** Oxford, J.; Berezin, E.N.; Courvalin, P.; Dwyer, D.E.; Exner, M.; Jana, L.A.; Kaku, M.; Lee, C.; Letlape, K.; Low, D.E.; Madani, T.A.; Rubino, J.R.; Saini, N.;

Schoub, B.D.; Signorelli, C.; Tierno, P.M.; Zhong, X. The survival of influenza A(H1N1)pdm09 virus on 4 household surfaces. *American Journal of Infection Control*, St. Louis, v.42, n.4, p.423-425, 2014.