

POR QUE AS INFECÇÕES DE VIAS AÉREAS SUPERIORES DEVEM SER CONSIDERADAS UMA DOENÇA DE CUIDADO COMUNITÁRIO PRIORITÁRIA?

Ricardo Martins¹

RESUMO

As Infecções das Vias Aéreas (IVAS) são consideradas pela OMS um dos grandes problemas de saúde pública mundial. Mais de 200 subtipos de vírus ao afetar este sítio anatômico podem causar desde leves transtornos até graves quadros de pneumonia, do que pode resultar no óbito dos pacientes. Diante do exposto, faz-se necessário saber conduzir adequadamente estas enfermidades.

Palavras- Chave: Resfriado, Gripe, Manifestações Clínicas, Tratamento e Prevenção

ABSTRACT

The Upper Respiratory Infections is considered by WHO one of the most important problems of world public health. More than 200 subtypes of virus can cause since light upset to pneumonia, with can cause death. Then, is important to know how to deal with this illness.

Keywords: Cold. Influenza, Clinical Manifestations, Treatment, Prevention

INTRODUÇÃO

O comprometimento infeccioso das vias aéreas superiores (IVAS) embora figure entre as doenças mais prevalentes em nosso meio, nem sempre merece a devida atenção clínica. Provavelmente porque os transtornos advindos desta enfermidade são passageiros e pouco impedem o paciente em dar continuidade à sua rotina diária. A situação muda a partir do momento em que se observa um agravamento dos sintomas, os quais podem desencadear um processo sistêmico que por vezes leva o indivíduo ao óbito.

DEFINIÇÃO

Diante do diagnóstico de IVAS, há que se fazer distinção entre resfriado e gripe. Ambas são doenças virais agudas, altamente transmissíveis e comprometem o trato respiratório superior. Muitas vezes há dificuldade de se fazer distinção entre si. O resfriado raramente é acompanhado de complicações sistêmicas e tem evolução autolimitada. A gripe, ao contrário, frequentemente é acompanhada de complicações sistêmicas podendo muitas vezes se comportar de forma autolimitada, porém existe significativa chance de ocorrerem complicações em idosos e nas pessoas com doenças prévias, como por exemplo asma. Dado o seu potencial pandêmico, a gripe pode ainda ser classificada nas variantes sazonal, forma

¹ Professor da Área de Clínica Médica da UnB, médico pneumologista vinculado à SBPT)
rmartins@terra.com.br

clínica que ocorre anualmente, e pandêmica, forma clínica verificada em periodicidade de anos não previsíveis.

ETIOLOGIA

Os resfriados tem uma grande gama de possíveis agentes etiológicos, aproximadamente 200 subtipos de vírus¹, sendo o rinovírus, o principal responsável (mais de 100 subtipos). Em menor escala, estão listados o coronavírus, o vírus sincicial respiratório, o adenovírus, os enterovírus e o vírus parainfluenza. Técnicas de PCR tem identificado novos vírus como causadores dessa enfermidade, como é o caso do metapneumovírus e dos bocavírus.

A gripe é quase sempre causada pelos vírus do grupo influenza², um vírus RNA da família dos Ortomixovírus. Subdivide-se em três tipos: "A", "B" e "C", segundo sua diversidade antigênica. São altamente contagiosos e mutáveis, sendo o do tipo "A", o mais suscetível à mutabilidade. Os vírus do tipo A e B causam maior morbidade e mortalidade que o tipo "C", e são os de maior destaque para a saúde pública. Os três tipos de vírus acometem humanos. O tipo "C" também infecta suínos e o do tipo "A", além de humanos e suínos, possui ampla faixa de hospedeiros naturais.

O genoma do vírus influenza é de natureza segmentada e seus subtipos são determinados por duas glicoproteínas localizadas na superfície do envelope viral: a hemaglutinina(H) e a neuraminidase(N). Até o momento já foram identificadas 16 glicoproteínas H e 9 glicoproteínas N. Uma variante pode resultar de um processo dentro de um mesmo subtipo, o qual é chamado de drift, ou de da intersecção de distintos subtipos oriundos por exemplo de aves e mamíferos, processo esse denominado e shift.

As características do genoma e a existência de múltiplos reservatórios do vírus influenza favorecem a ocorrência de múltiplas combinações, as quais podem resultar no surgimento de cepas capazes de determinar epidemias de gripe.

EPIDEMIOLOGIA

As periódicas mudanças antigênicas dos vírus influenza propiciam o fato de a cada ano se assistir a um novo surto de gripe cujo impacto vai depender da susceptibilidade imunológica da população afetada. As pandemias de gripe estão fortemente associadas a ocorrência do shift antigênico.

A história moderna registra a ocorrência de 4 pandemias:

1918 – vírus influenza A H1N1

1957 – vírus influenza A H2N2

1968 – vírus influenza A H3N3

2009 – vírus influenza A H1N1

Os surtos de gripe obedecem a um padrão de ocorrência sazonal, que é visto quase exclusivamente nos meses de inverno tanto no hemisfério sul quanto no hemisfério norte. Entretanto, tal padrão é distinto nos países tropicais, onde a doença pode ocorrer ao longo de todo o ano. Essa sazonalidade tem sido modificada com o advento da maior facilidade de viagens intercontinentais. No Brasil, vem-se observando que a prevalência de gripe difere conforme a região avaliada. Na região Norte e em alguns estados do Nordeste observa-se um maior número de casos entre os meses de dezembro a maio, fato que é encontrado de julho a setembro nas demais regiões do país. Dados do Ministério da Saúde³ mostram que em 2016, as manifestações da gripe iniciaram-se com um mês de antecedência, fato que prejudicou em muito as ações de prevenção previstas para aquele ano.

As temporadas de gripe costumam aparecer de maneira abrupta, atingir o ápice de notificação de casos registrados em um período de 2 a 3 semanas e durar de 2 a 3 meses⁴.

Na maioria dos relatos de ocorrência da doença, observa-se uma taxa de ataque entre 10 a 20% à população em geral, taxa essa que pode chegar a 50% nas pandemias. Índices cada vez maiores de morbi-mortalidade de gripe tem sido registrados, notadamente nas pessoas integrantes das faixas etárias situadas nas extremidades, nos portadores de comorbidades e nos não vacinados. Estudos mostram que pacientes com menos que 5 anos de idade ou com mais de 65 anos de idade portadores de comorbidades e que contraem infecção por influenza sazonal tem uma taxa de hospitalização que migra de 20 para mais de 1000 por 100.000 indivíduos.⁵

Verificou-se na pandemia de gripe de 2009, que as mais altas taxas de morbidade e de mortalidade atingiram os segmentos de crianças e de adultos jovens. A taxa de mortalidade em gestantes foi maior do que na população em geral. Cerca de 30% dos óbitos se deu em indivíduos sem doenças prévias.⁶

A vacinação anti-influenza está associada a redução do número de hospitalizações por doenças cardíacas e cerebrovasculares em pessoas acima dos 65 anos. A taxa de mortalidade por todas as causas é significativamente menor no grupo de vacinados.⁷

MODO DE TRANSMISSÃO

Os meios mais comuns de transmissão de ambas as doenças podem se dar pelo contato direto com gotículas expelidas pela tosse, fala ou espirro do paciente infectado ou indireto das mucosas oral, nasal ou ocular com secreções contaminadas tendo como veículo as mãos ou

objetos contaminados. Pesquisas tem demonstrado que as mãos são o meio mais importante de transmissão de ambas as doenças. Existe também a possibilidade de contaminação por meio do contato com secreções de animais contaminados.

Uma pessoa comprometida com a doença pode transmitir o vírus em um período compreendido entre dois dias antes do surgimento dos sintomas até cinco dias da cessação dos sintomas. O período médio de transmissão compreende um intervalo que varia de 12 a 24h após o contato.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico de IVAS pode ser estabelecido clinicamente quando se identificam sinais e sintomas agudos das vias aéreas superiores, os quais se acompanhados de comprometimento sistêmico levantam a hipótese de se estar diante de uma gripe. Por vezes, o paciente é capaz de precisar o momento da instalação das manifestações clínicas. Entretanto, quadros clínicos de gripe envolvem um amplo espectro de apresentação que vão desde as formas afebris até situações em que há predomínio de sinais e sintomas sistêmicos com pouco envolvimento respiratório. Um aspecto de importância é o caráter epidêmico com que a doença se manifesta na comunidade dado o elevado grau de transmissibilidade proporcionado pelas características biológicas do vírus.

O ápice dos sintomas se dá no segundo dia de infecção, após o que sofrem um declínio progressivo. A média de duração dos sintomas é a de 5 dias, podendo chegar a 10 dias. Alguns pacientes portadores de co-morbidades apresentam astenia ou fadiga por até 6 semanas, envolvimento clínico que recebe a denominação de astenia pós influenza.⁶

Febre acima de 38°C, cefaleia, mialgia, calafrios, prostração, tosse, dor de garganta, espirros e coriza nasal são os sinais e sintomas mais referidos nos relatos de série de casos de gripe. A febre costuma durar em torno de 3 dias assim como os sintomas sistêmicos. A partir de então, passam a prevalecer os sintomas respiratórios, especialmente tosse seca. Nesse estágio da doença podem ser identificados disfonia, xerostomia e dor retroesternal. Febre baixa em idosos muitas vezes é o único sinal da existência de gripe. Náuseas, vômitos e diarreia foram comumente encontrados em adultos quando da epidemia de influenza em 2009, diferentemente da gripe sazonal onde tal é mais visto em crianças.⁸

O exame físico na fase inicial da gripe pode mostrar a pele quente com hiperemia de extremidades, face e orofaringe. Em crianças é possível palpar-se adenomegalia cervical.

Embora na maioria das vezes a doença tenha caráter auto-limitado, deve-se estar sempre alerta à elevada morbidade que lhe é associada, especialmente em idosos, crianças na

faixa etária abaixo dos 2 anos, em portadores de enfermidades associadas e gestantes (tabela 1). Um exemplo é o aparecimento de febre passado o primeiro pico de apresentação, o que motiva a pesquisa de um agente etiológico de origem bacteriana. A presença de dispneia, taquipneia, dor torácica, hemoptise, tosse com eliminação de secreção purulenta, alteração do estado mental e desidratação podem também evidenciar a existência de complicações. Gripe em idosos tende a ter um curso mais grave nos que apresentam redução da compliância pulmonar, da força dos músculos respiratórios, da imunidade celular e da resposta de células B a novos antígenos.⁸

Tabela 1.Fatores de risco para complicações da gripe
Crianças abaixo dos 2 anos de idade
Gravidez, especialmente no terceiro trimestre de gravidez (gripe A H1N1)
Doenças cardiovasculares: ICC ou doença aterosclerótica. Obs: HA não mostrou ser um fator de risco independente
Doenças respiratórias crônicas: DPOC, asma e fibrose cística
Diabetes
Condições neurológicas: doenças neuromusculares
Imunossupressão: HIV, transplantados, desnutridos, pacientes em uso de quimioterapia ou de corticosteroides
Hemoglobinopatias
Insuficiência renal crônica em fase de diálise
Cirrose hepática
Indivíduos acima dos 65 anos*
Obesidade com índice de massa corporal acima de 40 Kg/m2**
Tabagismo de longa data**

Fonte: adaptada de Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza: Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. N Engl J Med 2010;362:1708-19.

*baixa taxa de incidência do vírus A H1N1, com alta taxa de mortalidade dentre os acometidos

** fatores sugestivos mas ainda não demonstrados como sendo de risco independente

Pneumonia é a mais temida das complicações da gripe e prevalece em portadores de co-morbidades, moradores de asilos e em indivíduos acima dos 50 anos de idade. De acordo com o agente etiológico podem ser classificadas como:

1. Primária: causada pelo vírus influenza
2. Secundária: causada por agente bacteriano
3. Mista

A suspeita da existência de pneumonia primária deve ocorrer quando observa-se a persistência ou agravamento dos sintomas associados a febre alta, dispneia e cianose, em geral 4 a 5 dias após a instalação dos sintomas. Pneumonia viral costuma ser grave comprometendo principalmente pacientes que apresentam aumento da pressão atrial esquerda e portadores de doenças pulmonares crônicas.⁶ É comum observar-se grave hipoxemia que pode rapidamente resultar na síndrome do desconforto respiratório (SARA) e eventualmente em choque e em insuficiência renal aguda. Muitas vezes a intubação oro-traqueal se faz necessária 24h após a admissão do paciente. Tabelas adotadas em portadores de pneumonia comunitária para identificar pacientes mais graves, como o CURB-65, não se mostraram úteis para discriminar os mais graves. As pneumonias virais representaram 49 a 72% das admissões em UTI na epidemia de influenza de 2009.⁸

A pneumonia secundária tem como agentes etiológicos mais frequentes o *Streptococcus pneumoniae* (mais frequente), o *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus pyogenes* e o *Haemophilus influenzae*. Observou-se um aumento significativo de pneumonia comunitária estafilocócica na epidemia de influenza de 2009, sendo alguns casos resistentes à meticilina. O encontro de germes oportunistas se verificou em portadores de imunossupressão. Esse grupo de pneumonias, cujo diagnóstico é considerado com a identificação da exacerbação da febre e dos sintomas respiratórios após melhora clínica inicial, representa 20 a 24% dos pacientes internados em UTI e 25 a 38% da mortalidade por gripe.⁹

Pneumonia mista expressa fatores combinados das pneumonias primária e secundária. Em todas as pneumonias citadas o exame físico pode revelar a presença de crepitações inspiratórias difusas ou localizadas.

A apresentação radiológica da pneumonia viral mais comum é a presença de infiltrado intersticial bilateral cuja manifestação tomográfica é de opacidade em vidro fosco que pode evoluir para áreas de consolidações. Essas quando presentes são sinais de mau prognóstico clínico. A tomografia de tórax de alta resolução pode apresentar alterações antes que possam ser demonstradas na radiografia de tórax.¹⁰

Ainda no que diz respeito a possíveis complicações da gripe, merece citação os quadros clínicos de miosite e rhabdomiólise, que ocorrem com mais frequência em crianças. A patogênese ainda não é muito bem compreendida, porém estudos evidenciam a presença do vírus no músculo dos pacientes que apresentam esse comprometimento. O diagnóstico clínico se faz pela extrema flacidez dos músculos afetados, fato visto com mais frequência nos membros inferiores. O diagnóstico de miosite pode ser consolidado pelo aumento dos níveis séricos de CPK. Há relato de casos de mioglobínúria associada a insuficiência renal.¹¹

Outras complicações podem ser encontradas:

Sistema nervoso central: encefalite, mielite transversa, meningite asséptica e síndrome de Guillain-Barré. O envolvimento etiológico do vírus com esses achados ainda está para ser elucidado;

Sistema cardiovascular: miocardite e pericardite. Frequentemente são identificadas alterações eletrocardiográficas em pacientes portadores de gripe, entretanto, sem haver envolvimento direto do vírus com a célula cardíaca. Tais achados são atribuídos a existência de doença cardíaca em fase incipiente.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Existem vários testes laboratoriais para o diagnóstico de gripe. Todos dependem do correto proceder no tocante a coleta, transporte, processamento e armazenamento do espécime clínico. A secreção do nasofaringe é o espécime de eleição para a pesquisa do agente etiológico viral e pode ser obtida através de aspirado ou swab nasal. As amostras devem ser coletadas em até 5 dias do início dos sintomas, preferencialmente nos primeiros 2 dias, e transportadas em gelo reciclável até o laboratório com o cuidado de evitar seu congelamento. Em indivíduos imunossuprimidos é admissível que a coleta de material se dê em prazo maior do que 5 dias. Espécimes provenientes de aspirado transtraqueal ou do lavado brônquico podem ser obtidas nos casos em que o paciente apresente comprometimento de vias aéreas inferiores.¹

Dos exames disponíveis, três métodos podem ser executados em poucas horas. São eles o teste rápido de antígenos, a imunofluorescência e a reação em cadeia de polimerase, os dois últimos são os que trazem melhores rendimentos.

A sensibilidade e especificidade da imunofluorescência é discretamente menor que a cultura de vírus com a vantagem de que seu resultado pode ser obtido em questão de horas. O

exame depende de uma adequada estrutura de laboratório e da qualidade do espécime obtido uma vez que a técnica requer a presença de células epiteliais respiratórias.

A reação em cadeia de polimerase é também um teste de resultado rápido, o que pode se dar no prazo de 4 a 6h. Com a sua execução, é possível identificar os diferentes tipos e sub-tipos de influenza e em baixas quantidades de vírus oriundas do aspirado do nasofaringe e do lavado broncoalveolar.

O exame confirmatório é o de cultura de vírus, porém seu resultado sai entre 48 a 72h. Lança-se mão desse método para a formulação de políticas públicas ou para confirmar casos em períodos interpandêmicos.

Os testes sorológicos são de realização inadequada na fase aguda da doença e se prestam para quando há necessidade de firmar diagnósticos retrospectivos.

Outros exames laboratoriais podem auxiliar na avaliação da gravidade da doença. A presença de transaminases, DHL e CPK elevadas, anemia, leucocitose ou leucopenia foram descritas em uma série de casos de pacientes internados nos EUA.⁹ Linfopenia parece ser um fator que prejudica a eliminação do vírus influenza e predispõe a sua resistência aos inibidores da neuraminidase⁹

TRATAMENTO

Os inibidores da neuraminidase são os farmacos de eleição para o tratamento das infecções por influenza. Tem como mecanismo de ação, impedir a replicação dos vírus através do antagonismo competitivo com a neuroaminidase pelo ácido siálico presente na superfície da célula infectada, cuja consequência é o bloqueio da liberação do RNA viral e a interrupção da cadeia de infecção viral . Os medicamentos disponíveis são o Oseltamivir e o Zanamivir.

O Oseltamivir é administrado pela via oral. A dose preconizada é a de 75 mg duas vezes ao dia durante 5 dias. Deve ser prescrito em dose reduzida em pacientes com clearance de creatinina menor do que 30 mL/min. Intolerância gastrointestinal pode ser encontrada em 5 a 15% dos pacientes, efeito que raramente faz com que se abandone o tratamento. A dose usual pode ser dobrada nos pacientes portadores de formas graves da doença e mantida enquanto durarem os sintomas. A via nasogástrica pode ser uma opção para os pacientes criticamente enfermos.

O Zanamivir é aplicado por meio de aerossol. Pode ser encontrado na traqueia e nos brônquios mais de 24h após a inalação de uma única dose. Recomenda-se usá-lo com cuidado

nos pacientes portadores de asma e DPOC, em face de poder promover broncoespasmo, embora tal ocorra com pouca frequência. Seu emprego também não é recomendado em mulheres grávidas e em período de lactação. A dose preconizada é a de 10 mg (duas inalações de 5 mg cada) de 12/12h durante 5 dias.

Ambos os fármacos reduzem a duração dos quadros clínicos de influenza em até um dia se usados dentro das primeiras 48h do início da doença. Observou-se também, redução dos dias de internação e da gravidade da doença. Alguns estudos mostram que o emprego do Oseltamivir possibilitou a redução dos casos de pneumonia decorrentes da infecção por influenza. O rendimento do fármaco em portadores de infecção por HIV foi similar aos obtidos em pessoas imunocompetentes. Existem poucas experiências com a administração de Zanamivir em pacientes com quadros graves de infecção por influenza. Porém alguns estudos reportam falha do fármaco em eliminar o vírus de pacientes portadores de pneumonia, tendo alguns desenvolvido síndrome de angústia respiratória.¹²

Em pacientes em que se suspeita de infecção gripal e que apresentem progressiva piora clínica recomenda-se a instituição empírica de um inibidor da neuraminidase mesmo sem que haja confirmação laboratorial. Estudos mostram que a administração dessa medicação em intervalos acima das 48 h do início dos sintomas foi capaz de reduzir as taxas de mortalidade em pacientes internados com o vírus influenza pandêmico de 2009. Especial atenção deve ser dada aos portadores de comorbidades e às gestantes.¹³

Resistência ao Oseltamivir tem sido relatada em portadores do vírus influenza pandêmico de 2009, especialmente nos vírus que apresentam a mutação His275Tyr. O problema foi encontrado em alguns pacientes portadores de imunossupressão que receberam tratamento prolongado com o fármaco⁹. Foi demonstrado que os vírus da influenza sazonal parecem desenvolver maior resistência que os vírus da influenza epidêmica. Até o momento não foi demonstrada resistência dos vírus que contém essa mutação ao Zanamivir.⁹

PREVENÇÃO

A prevenção da transmissão da doença gripal pode ser obtida tomando-se as seguintes medidas:

1. Higienização frequente das mãos com água e sabão;
2. Cobrir a boca e nariz ao espirrar ou tossir;
3. Usar lenços de papel descartáveis para higienizar o nariz;
4. Evitar tocar boca, nariz e olhos com as mãos;
5. Evitar contato próximo com as pessoas infectadas;

6. Não compartilhar alimentos e utensílios;
7. Evitar aglomerações e
8. Manter a limpeza e ventilação adequada dos ambientes.

No caso específico da gripe existe ainda o recurso da vacina, destacando-se as de vírus atenuado, as de vírus inativado contendo adjuvantes e as produzidas em culturas de células.

O Brasil adota a vacina anti-influenza composta de vírus inativados, fracionados e purificados. As mudanças antigênicas constantes do vírus influenza determinam a necessidade de alterações anuais da vacina, cuja composição em geral contém 2 fragmentos do vírus influenza A e 1 fragmento do vírus influenza B, como se sabe os grupos A e B do vírus influenza são os de maior capacidade de provocar doença humana.

A definição dessa composição é determinada por um grupo de especialistas coordenado pela Organização Mundial de Saúde e leva o tempo médio de nove meses para ser produzida em escala industrial. Por essa razão, esses especialistas tomam como base a circulação de vírus identificada no ano anterior ao em curso.

A proteção dessas vacinas é baseada na indução de anticorpos que neutralizem o vírus, em especial as hemaglutininas. A vacina não deve ser administrada em pessoas portadoras de alergia a ovo, uma vez que são produzidas em ovos. A via de administração é a intramuscular, embora existam estudos apontando a utilização de pequenas doses via intradérmica como estratégia promissora.

Poucos efeitos colaterais tem sido descritos como dor no local em que foi administrada a vacina, febre baixa e discretos sintomas sistêmicos passados 8h a 24h de sua aplicação. Há o relato de que alguns adultos apresentaram Síndrome de Guillain-Barré após exposição à vacina, risco esse considerado de pequena monta. Foram também encontrados falsos resultados positivos em exames de ELISA para os vírus do HIV, HTLV-1 e da Hepatite C, sendo então recomendado que esses exames sejam repetidos após 3 meses.

Estudos demonstram que a vacina reduz a morbidade e a mortalidade ligadas a infecção pelo vírus influenza. A eficácia parece ser menor em idosos, porém observa-se menor número de pneumonias, hospitalizações e de mortes nesse grupo de pessoas.¹⁴

CONCLUSÃO

As infecções das vias aéreas superiores tem importante impacto sobre a saúde do indivíduo, delas podendo resultar uma série de agravos, o mais temido dos quais o desencadeamento de Pneumonia. A adoção de medidas preventivas e terapêuticas, se adequadamente aplicadas, tem se mostrado eficazes para o controle do problema.

BIBLIOGRAFIA

Bellei, NCJ: Raciocínio Diagnóstico e Tratamento das Infecções Virais in Gomes, M e Afiune, JB: Infecções Respiratórias, SPPT. Editora Ateneu, SP 2013: 37-42.

Bouvier NM e Palese P: The biology of influenza viruses. *Vaccine* 2008, 26(suppl 4):D49-D53.

Ministério da Saúde. <http://portal.saude.gov.br>.

Daufeubach, LZ; Carmo, EH; Duarte, EC; Campagna, AS e Teles, CAS: Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*(1) 29-44, jan-mar 2009.

Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A(H1N1) virus. *Science* 2009; 326:729-33.

Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza: Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-19.

The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009;361:1925-34.

Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;361:2619-27.

Dolin, R; Hirsch, MS e Thomer, AR: Clinical manifestations and diagnosis of seasonal influenza in adults. *UpToDate*, janeiro de 2010.

Marchiori, E, Zanetti, G, Hochegger, B, et al. *European Journal of Radiology* 2010,74:93-98.

[Gamboa, ET, Eastwood, AB, Hays, AP, et al. Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology* 1979; 29:1323.](#)

Witkop CT, Duffy MR, Macias EA, et al. Novel influenza A (H1N1) outbreak at U.S. Air Force Academy: epidemiology and viral shedding duration. *Am J Prev Med* 2010;38:121-6.

Barry MA. [A 29-year-old woman with flu-like symptoms: review of influenza diagnosis and treatment.](#) *JAMA* 11;304(6):671-8.

Monto AS, Ansaldi F, Aspinall R, et al. Influenza control in the 21st century: optimizing protection of older adults. *Vaccine*. 2009 Aug 13;27(37):5043-53.