



Perfil clínico e demográfico de indivíduos com Influenza A e de indivíduos com Covid-19: revisão integrativa

CLINICAL AND DEMOGRAPHIC PROFILE OF INDIVIDUALS WITH INFLUENZA A AND INDIVIDUALS WITH COVID-19: NA INTEGRATIVE REVIEW

Tháfenes da Silva Sevalho¹; Mariana Toniolli de Freitas²; Joanne Figueiredo Vidal de Oliveira³; Bárbara Lira Bahia⁴

¹ Graduada em Fisioterapia. Centro Universitário do Norte. ORCID: 0000-0001-9992-688X

Email: thafenes_sevalho@hotmail.com

² Graduada em Enfermagem. Escola de Enfermagem de Manaus/UFAM. ORCID: 0000-0002-8292-5781

Email: mariana.toniolli@gmail.com

³ Mestranda. Universidade Federal do Amazonas. ORCID: 0000-0002-1976-5930

Email: joanne_oliveira@hotmail.com

⁴ Mestre. Centro Universitário do Norte. ORCID: 0000-0002-8363-3211

Email: fisio.barbara@hotmail.com

Correspondência: Universidade Federal do Amazonas Av. General Rodrigo Octávio Jordão Ramos, 1200 – Coroadó 1, Manaus – Am, 69067-005

Copyright: Esta obra está licenciada com uma Licença *Creative Commons* Atribuição-Não Comercial 4.0 Internacional.

Conflito de interesses: os autores declaram que não há conflito de interesses.

Como citar este artigo

Sevalho TS de, Freitas MT de, Oliveira JFV de, Bahia BL. Perfil clínico e demográfico de indivíduos com Influenza A e de indivíduos com Covid-19: revisão integrativa. *Revista de Saúde Digital e Tecnologias Educacionais*. [online], volume 8, n. 1. Editor responsável: Luiz Roberto de Oliveira. Fortaleza, mar de 2023, p. 39-48. Disponível em: <http://periodicos.ufc.br/resdite/index>. Acesso em "dia/mês/ano".

Data de recebimento do artigo: 15/11/2020

Data de aprovação do artigo: 03/02/2021

Data de publicação: 01/03/2023

Resumo

Introdução: Originalmente, os vírus foram diferenciados de outros agentes infecciosos por serem muito pequenos e por serem parasitas intracelulares obrigatórios. A gripe é uma infecção respiratória comum e sua incidência e gravidade mudam com o passar dos anos devido à circulação de novos tipos de vírus. Em 2009, os primeiros casos de uma nova gripe causada pelo vírus influenza A foram relatados no México e denominados H1N1. Em 2019, o Sars-CoV-2 foi responsável por muitos casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na China. Ambos, após infecção do hospedeiro, causam sintomas gripais leves, mas que podem evoluir para casos graves e óbitos. **Objetivos:** identificar as diferenças entre manifestações clínicas causadas pelo H1N1 e pelo Sars-CoV-2; identificar o perfil demográfico das pessoas acometidas por essas infecções; **Métodos:** Foram coletados estudos publicados em três bases de dados (Cochrane Library, MEDLINE e EMBASE) entre os anos de 2009 e 2020, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola;

Resultados: Após análise dos 12 estudos encontrados durante a coleta, foi verificado que indivíduos infectados pelo H1N1 tinham um perfil muito similar quanto às condições clínicas agravantes. As condições clínicas preexistentes mais vistas em pacientes acometidos por H1N1 foram asma, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, hipertensão, diabetes e obesidade. Nos pacientes acometidos por Sars-Cov-2: hipertensão, diabetes e cardiomiopatia; **Conclusão:** Manifestações cardíacas e neurológicas foram mais frequentes nos estudos sobre Covid-19 que nos estudos sobre Influenza A, podendo ser um diferencial na admissão desses pacientes com doenças respiratória.

Palavras-chave: Infecções pelo Coronavírus; Vírus da Influenza A Subtipo H1N1; Sinais e Sintomas.

Abstract

Introduction: Originally, viruses were differentiated from other infectious agents because they are very small and mandatory intracellular parasites. Flu is a common respiratory infection and its incidence and severity change over the years due to the circulation of new types of viruses. In 2009, the first cases of a new flu caused by the influenza A virus were reported in Mexico and called H1N1. In 2019, Sars-CoV-2 was responsible for many cases of pneumonia in the city of Wuhan, China. Both, after infection of the host, cause mild flu-like symptoms, but which can progress to severe cases and deaths. Goal: to identify the differences between clinical manifestations caused by H1N1 and Sars-CoV-2; identify the demographic profile of people affected by these infections

Methods: Studies published in three databases (Cochrane Library, MEDLINE and EMBASE) between 2009 and 2020, in Portuguese, English and Spanish were collected; **Results and discussion:** After analyzing the 12 studies found during the collection, it was found that individuals infected with H1N1 had a very similar profile in terms of aggravating clinical conditions. The most preexisting clinical conditions seen in patients affected by H1N1 were asthma, Chronic

Obstructive Pulmonary Disease, hypertension, diabetes and obesity. In patients affected by Sars-Cov-2: hypertension, diabetes and cardiomyopathy. Conclusion: Cardiac and neurological manifestations were more frequent in studies on Covid-19 than in studies on Influenza A, which can be a differential in the admission of these respiratory patients.

Keywords: Coronavirus Infections; Influenza A Virus H1N1 Subtype; Signs and Symptoms.

1. Introdução

As infecções virais acompanham a humanidade há muitos anos e muitas delas se tornaram pandêmicas. Originalmente, os vírus foram diferenciados de outros agentes infecciosos por serem muito pequenos (filtráveis) e por serem parasitas intracelulares obrigatórios; no entanto, o que realmente os diferencia de outros organismos é a sua organização estrutural, que apresenta um único tipo de ácido nucleico: DNA ou RNA, fita simples ou dupla. Esse é revestido por proteína e apresenta pouca ou nenhuma enzima para a produção de adenosina trifosfato (ATP) e para síntese proteica, indispensáveis para sua reprodução no interior das células do hospedeiro¹.

Apenas em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou que 50,5% dos casos de síndromes gripais eram de indivíduos infectados pelo vírus H1N1 e que, até junho de 2020, foi registrado mais de um milhão de indivíduos infectados pelo Sars-CoV-2^{2,3}.

A gripe é uma infecção respiratória comum e sua incidência e gravidade mudam com o passar dos anos devido à circulação de novos tipos de vírus⁴. Em 2002, na China, foram registrados novos casos de infecção viral, cujo responsável era uma nova cepa da família coronavírus. Ele foi denominado Sars-CoV e logo foi associado à síndrome respiratória aguda severa¹. Em março de 2009, os primeiros casos de uma nova gripe causada pelo vírus influenza A foram relatados no México e denominados H1N1⁵. Em 2012, outro coronavírus foi identificado, o Mers-CoV. Este foi responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Do Oriente Médio. Em 2019, o Sars-CoV, após sofrer mutações e ser responsável por muitos casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na China, recebeu o nome de Sars-CoV-2¹.

Quando há a infecção de um hospedeiro por dois ou mais vírus, pode acontecer a recombinação e criação de uma nova cepa viral, como foi o caso do vírus da Influenza A. A recombinação de genes virais levou ao surgimento da influenza H1N1 que, até então, não tinha descrição prévia e se apresentava diferente das demais linhagens já conhecidas⁶.

O H1N1, vírus de fita simples de RNA, é altamente mutável e sua transmissão em humanos ocorre por meio de gotículas oriundas do trato oral e nasal de pessoas contaminadas com o vírus. O fácil contágio pelo vírus H1N1 resultou, em apenas três meses após a primeira infecção, num estado de alerta pandêmico pela OMS devido à sua disseminação global^{5,7,8}.

As manifestações clínicas negativas provocadas pelo vírus H1N1 são causadas pela citotoxicidade direta do vírus, que produz lesão no epitélio respiratório, liberação de citocinas e uma resposta inflamatória no organismo⁹. Um dos estudos mostrou que as manifestações clínicas apresentadas em casos de infecção por H1N1, embora possam evoluir para pneumonia atípica (grave ou mortal), na maioria das vezes, é uma gripe leve e, em alguns casos, assintomática. Quando a evolução para casos graves ocorre, o paciente tem como manifestação clínica: dificuldade respiratória e/ou alteração em radiografia de tórax¹⁰.

O vírus Sars-CoV-2 encontrado em Wuhan, não diferente do H1N1, também foi declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia de um agente infeccioso emergente¹¹. A OMS definiu a doença causada por este vírus, que se acompanha em alguns casos, como Síndrome Respiratória Aguda Grave de Covid-19³.

No início da infecção por Sars-Cov-2, o vírus provoca alterações nas células epiteliais, brônquicas, nasais e nos pneumócitos. Após penetração e replicação do vírus nas células, indivíduos com Covid-19 podem ter alterações em outros sistemas, além do respiratório: no imune, por exemplo, pode ocorrer uma linfopenia profunda, causada pela apoptose dos linfócitos T⁸.

Em um estudo recente, que apresentou a sequência de genoma do vírus Sars-CoV-2, foi observado que o vírus se trata de um betacoronavírus do mesmo subgrupo do vírus Sars-Cov, responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave. A semelhança entre os dois é o receptor responsável pela adsorção e penetração do vírus nas células. Nesse estudo, é comprovado que há uma grande similaridade com o RNA dos vírus encontrados no morcego, tornando-o a provável fonte primária de transmissão¹².

Em uma revisão sistemática com metanálise, foi relatado que vários pacientes com infecções por Sars-CoV-2 apresentaram manifestações clínicas como dor ou fadiga muscular, além de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), tendo o quadro clínico evoluído para choque séptico, acidose metabólica e coagulopatia^{13,14}.

Diante de duas infecções virais semelhantes, questionou-se: existe diferença na manifestação clínica entre a infecção pelo vírus H1N1 e a infecção pelo Sars-CoV-2? Qual o perfil demográfico das pessoas acometidas por essas infecções? Esses questionamentos se tornaram o objetivo deste estudo, visto que há falta de estudos que diferem essas duas infecções virais. Vale ressaltar que a resolução desses questionamentos possibilita um melhor diagnóstico através do quadro clínico apresentado pelo paciente e pelo perfil demográfico em que ele se encontra.

2. Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Essa metodologia foi escolhida por ter uma ampla abordagem metodológica, permitindo que haja uma inclusão de estudos experimentais e não-experimentais e uma completa compreensão do assunto abordado, combinando dados de literatura teórica e empírica, gerando um cenário consistente e claro de conceitos considerados complexos¹⁵.

Para a coleta de dados, foi feito um levantamento bibliográfico de artigos publicados entre os anos de 2009 e 2020, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. O período de estudo justifica-se por 2009 ter sido o ano da pandemia pelo vírus H1N1, e o ano de 2020, por ter sido o ano de início da pandemia causada pelo Sars-CoV-2.

Foram pesquisadas as bases de dados Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed) e EMBASE, utilizando os descritores, as palavras-chave *Physical Therapy*, *Covid-19*, *H1N1*, *Manifestações Clínicas*, *Influenza* e *Sings and Symptoms*, e seus termos correlatos identificados no banco de dados Emtree e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Physical Therapy Department*, *Hospital*, *Coronavirus Infections*, *Influenza A Vírus*, *H1N1 subtype*, *Randomized Controlled Trial* e *Sings and Symptoms*. Foi realizada, também, a busca manual de artigos nas bases de dados e incluídos aqueles considerados relevantes e que respondiam a questão norteadora. Nas pesquisas feitas no PubMed e Cochrane Library, os termos foram combinados entre si, utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR". Os critérios de exclusão foram estudos em animais ou *in vitro* e opiniões de especialistas.

A escolha dos artigos foi baseada na pergunta: existe diferença na manifestação clínica entre a infecção pelo vírus H1N1 e a infecção pelo Sars-CoV-2? Qual o perfil demográfico das pessoas acometidas por essas infecções?

A questão de pesquisa foi baseada no acrônimo *FINER@*: é factível devido à quantidade de estudos disponíveis; viável a respeito de tempo e custos; interessante, pois é um assunto novo e facilita o diagnóstico prévio; nova, porque expande os achados anteriores; ética, porque cumpre as normas da resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS); e relevante para o conhecimento científico, para diretrizes de saúde e direcionamento para futuras pesquisas.

A análise dos estudos encontrados após a coleta visou englobar apenas indivíduos maiores de 18 anos infectados pelo Sars-CoV-2 e pacientes infectados pelo vírus H1N1 sintomáticos.

3. Resultados

A busca feita gerou um resultado de 209 publicações (4 Embase, 81 Medline, 108 Cochrane e 16 LILACS), que foram analisadas segundo os critérios preestabelecidos: (1) artigos da área da saúde; (2) artigos que respondem à pergunta norteadora, abordando as manifestações clínicas da infecção por H1N1 ou Sars-CoV-2; e (3) ter como metodologia revisões sistemáticas, estudo randomizado controlado, observacional ou de coorte.

Dessa maneira, a amostra final desse estudo foi constituída por 12 artigos que foram encontrados nas bases de dados, incluídos e analisados como base desta revisão integrativa, conforme demonstrado na tabela 1 (anexo), contendo perfil demográfico, e na tabela 2 (anexo), contendo as manifestações clínicas apresentadas durante a infecção e as condições clínicas preexistentes que podem ser consideradas agravantes.

3.1 Discussão

3.1.1 Perfil Demográfico

As infecções virais acompanham a humanidade há muitos anos e muitas delas se tornaram pandêmicas. Este estudo buscou na literatura evidências científicas acerca do perfil demográfico e de manifestações clínicas entre duas das maiores infecções datadas no século XXI: as pandemias da Influenza A, causada pelo vírus H1N1, em 2009, e da Covid-19, causada pelo vírus Sars-CoV-2, em 2020. Ambas com muitas infecções e óbitos, devido às facilidades de contaminação ^{16,17}.

Após análise dos 12 estudos encontrados durante a coleta, foi verificado que indivíduos infectados pelo H1N1 tinham um perfil muito similar quanto às condições clínicas agravantes, no entanto, houve divergências quanto à prevalência de idade e sexo: alguns estudos mostraram acometimento maior em homens ^{15, 16, 18, 19 20, 21}, outros mostraram acometimento maior em pacientes femininos ^{22, 23, 24, 25}. Nos estudos, foram encontradas variações nas idades dos pacientes acometidos, com médias que vão de 21 a 48 anos (Anexo I). Os estudos sobre infecção por H1N1 foram realizados nos países: México, Estados Unidos da América, Coreia do Sul, Brasil, Reino Unido e Peru.

Quanto à infecção por Sars-Cov-2, os estudos encontrados foram realizados nos países: China, Reino Unido e Estados Unidos da América. Os dados também divergiram

quanto à prevalência do acometimento em pacientes femininos ^{17, 25} e em pacientes masculinos ^{19,20,21}. Não foi possível observar prevalência nas médias de idade no Covid-19.

3.1.2 Condições clínicas preexistentes

As condições clínicas preexistentes (e que poderiam ser agravantes) mais vistas em pacientes acometidos por H1N1 foram: asma ^{15, 16, 18, 22, 23}, DPOC ^{16, 18, 22, 23}, hipertensão ^{15, 16, 23}, diabetes ^{15, 18, 22} e obesidade ^{16, 23}. Também foram encontradas outras condições clínicas, como imunossupressão ²², doença cardiovascular crônica ²², bronquiectasia ¹⁸ e gravidez ^{23, 16}.

Nos pacientes acometidos por Sars-Cov-2, as condições clínicas preexistentes mais encontradas foram: hipertensão ^{19, 20, 21}, diabetes ^{19, 20}, cardiomiopatia ^{19, 26}. Também foram encontradas: hipercolesterolemia ¹⁹, osteoporose ²⁰, tuberculose ²¹ e alergias ²¹.

As alterações cardiovasculares e diabetes foram mais observadas, num estudo, em pacientes com idades de 18 a 65 anos ¹⁷; em outro, foi observada uma média de 52,7 anos em pacientes com essas condições. Neste último, a doença renal crônica e a hipertensão foram apresentadas como causa de agravamento da doença ²⁵.

3.1.2 Manifestações Clínicas

Foi observado que houve uma semelhança muito grande entre os sintomas comuns dos pacientes infectados, tanto pelo H1N1 quanto pelo Sars-CoV-2 (Anexo II). Ambas as infecções apresentavam manifestações típicas de outras síndromes gripais, sendo febre a manifestação mais frequente - relatada em nove dos doze estudos avaliados.

Em um estudo, além da febre, também foram relatados: tosse, pneumonia, rinorreia, mialgia ou artralgia, diarreia e cefaleia em indivíduos infectados pelo vírus H1N1 ¹⁵. Noutro, além dos sintomas de infecções respiratórias mais comuns, também foram vistas a presença de Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto (SARA) em 21 pacientes, sepse em 24, distúrbios neurológicos e cognitivos em 14% e confusão mental ²².

Em um dos estudos, mais da metade dos pacientes apresentaram febre. Houve também dispneia, tosse, dor de garganta, além de problemas neurológicos como confusão mental ¹⁸. Em um estudo realizado no Brasil, em São Paulo, foi observado apenas os sintomas mais comuns de síndromes gripais, como febre, tosse, dispneia, diarreia e mialgia ²³, sintomas estes também presentes num estudo feito no Reino Unido ²⁴.

Manifestações de cunho cardíaco foram comuns nos pacientes de ambas as patologias ¹⁶. Dois estudos descreveram, em seus pacientes, a presença de trombocitose, linfopenia, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, arritmias, lesão miocárdica, insuficiência circulatória, miocardite, choque cardiogênico e choque séptico ^{19,21}.

Os pacientes infectados pelo Sars-CoV-2 também tiveram, além das apresentações clínicas comuns de síndromes gripais, acometimentos neurológicos secundários após a infecção, nos quais foram relatadas a presença de depressão e ansiedade, diminuição do nível de consciência, tonturas, acidente vascular cerebral (AVC) e até mesmo a síndrome de Guillain Barré ^{20,25,26}. Outros sintomas como perda de olfato e paladar, palpitações e tosse produtiva também foram relatados ¹⁷.

Foi observado que manifestações neurológicas e cardíacas em pacientes infectados pelo Sars-CoV-2 foram mais frequentes, ainda que semelhantes com a Influenza A devido a sintomas como confusão mental, mialgias e artralguas, dores de cabeça e alterações cognitivas. A Covid-19 apresentou uma maior frequência de complicações cardíacas do que a Influenza A: alguns indivíduos evoluíram para choque cardiogênico, miocardites, insuficiência cardíaca e cardiovascular. A incidência de alterações neurológicas também aumentou na Covid-19, pois os indivíduos que apresentaram alterações cardiovasculares facilmente evoluíram para alterações neurológicas, como acidente vascular cerebral hemorrágico, devido a trombos. Sequelas como Síndrome de Guillain Barré e convulsões também foram frequentes na Covid-19, se diferindo da Influenza A, que apresentou poucos casos de convulsão em apenas um estudo, mas ainda não há estudos que expliquem a ocorrência dessas alterações.

4. Conclusão

As infecções por H1N1 e pelo Sars-CoV-2 possuem manifestações clínicas comuns similares, como febre, diarreia e cefaleia. Isso ocorre porque se tratam de infecções virais com sintomas gripais. No entanto, a influenza A e o Covid-19 se diferem em aspectos como gravidade: acometimentos neurológicos secundários, como a síndrome de Guillain Barré, e complicações cardíacas foram mais frequentes na Covid-19. Já na Influenza A, a presença de complicações neurológicas e cardíacas foi menos frequente, comparado com a Covid-19. Esses achados podem ser um diferencial no atendimento de pacientes respiratórios.

Quanto ao sexo, não foi observado diferença significativa entre os pacientes acometidos por essas doenças. Embora a prevalência de sexo masculino como variável tenha sido mais frequente nos estudos vistos, é necessário que seja realizado um estudo com diferente metodologia para a confirmação desse dado.

Referências

1. TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, CL. Microbiologia: Vírus, Viróides e Prions. 10. ed., Porto Alegre; 2017. p. 358-369.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19. 2020. Disponível em: www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV). 2020. Disponível em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/04/Boletim-epidemiologico-SVS-04fev20.pdf>>. Acessado em 30 de março de 2020.
4. IMAI, Chisato et al. Tropical influenza and weather variability among children in an urban low-income population in Bangladesh. *Global Health Action*. 2014; 7:24413
5. FORLEO-NETO, Eduardo et al. Influenza. *Rev Bras Med Trop* 2003; 36(2):267-274
6. FRED, João et al. Vigilância da influenza A (H1N1), novo subtipo viral, no Estado de São Paulo, 2009. *Bol Epidemiol Paul*. 2009; 6(65): 04-15
7. ENSERINK, Martin. Swine Flu names evolving faster than swine flu itself. *Science* 2009; 324:871
8. WIERSINGA, Joost et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): A Review *JAMA* 2020; 324(8):782–793.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Influenza: aprender e cuidar: VADEMECUM 2009. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/influenza_aprender_cuidar_banalizar_superestimar.pdf>. Acessado em 9 de outubro de 2020.
10. LENZI, Luana et al. Manifestações clínicas, desfechos e fatores prognósticos da influenza pandêmica A (H1N1) de 2009 em crianças. *Rev Paul Pediatr* 2012; 30 (3): 346-352.
11. SAHIN, Ahmet Riza et al. 2019 Novel Coronavirus (Covid-19) Outbreak: A review of the current literature, *Eurasian J Med Oncol* 2020; 10.14744
12. MCINTOSH, Kenneth; HIRSCH, Martin S; BLOOM, Allyson. Coronavirus disease 2019 (Covid-19). *UpToDate* 2020; 03 (04):2020

13. SUN, Qin et al. Lower mortality of Covid-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann. Intensive Care* 2020: (2020) 10:33.
14. ZUO, Yu et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in Covid-19. *MedRxiv* 2020: 15.20131607
15. SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer? São Paulo. Einstein. 2010; 8(1 Pt 1):102-6
16. NASSAR JUNIOR, Antonio Paulo et al. Apresentação clínica e evolução de pacientes com infecção por Influenza A (H1N1) que necessitaram de terapia intensiva durante a pandemia de 2009. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010: 22(4):333-338
17. LIU, Kai et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with Covid-19: A randomized controlled study. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2020: 101166
18. JAIN, Seema et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009: 361:1935-1944
19. DÍAZ-DE LOS SANTOS, Manuel et al. Características de los pacientes adultos con influenza A (H1N1) hospitalizados en un servicio de emergencia de un hospital nacional, en 2009. *Rev Soc Peru Med Interna* 2010: 25(3): 122-127
20. AHMED, M. A. et al. Cardiac manifestations in Covid-19 patients - A systematic review. *J Card Surg* 2020: 1–21
21. WHITTAKER, Abigail; ANSON, Matthew; HARKY, Amer. Neurological Manifestations of Covid-19: A systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica* 2020: 142:14–22
22. PEREZ-PADILLA, Rogelio et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2020: 361;7
23. CHOI, W. I. et al. Clinical characteristics and outcomes of H1N1-associated pneumonia among adults in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020: 15(2):270–275
24. BEWICK, Thomas et al. Clinical and laboratory features distinguishing pandemic H1N1 influenza-related pneumonia from interpandemic community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2011: 66:247-252
25. STRUYF, T. et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has Covid-19 disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. [cited 2020 oct 2]. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.
26. MAO, Ling. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol* 2020: 77(6):683-690.