

BMJ Best Practice

Gripe (infecção por influenza)

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	23
Novidades	34
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	36
Prognóstico	39
Diretrizes	40
Diretrizes de diagnóstico	40
Diretrizes de tratamento	40
Recursos online	43
Nível de evidência	44
Referências	45
Aviso legal	57

Resumo

- ◇ Caracterizada por sintomas do trato respiratório superior e inferior de rinorreia, tosse, febre, calafrios, cefaleia e mialgia.
- ◇ Tipicamente ocorre no inverno.
- ◇ Pode ocorrer em surtos comunitários, epidemias e, raramente, pandemias.
- ◇ Está disponível vacinação para prevenção.

Definição

Infecção aguda do trato respiratório geralmente causada pelo vírus da influenza sazonal A ou B. O vírus é transmitido por inalação de secreções respiratórias infectadas que foram aerossolizadas por tosse, espirros ou fala.[1]

Epidemiologia

A incidência da infecção por influenza sazonal varia a cada ano, com alterações antigênicas nos vírus significando que não há proteção adicional das imunizações prévias. Em geral, acredita-se que ela afete 20% das crianças e 5% dos adultos anualmente em todo o mundo.[7] Estudos com crianças relatam uma média de incidência anual de 4.6% durante um período de 5 anos em crianças com até 19 anos de idade. Nos EUA, em um período de 25 anos, a incidência foi de 9.5% em crianças <5 anos de idade.[7] No hemisfério norte, a atividade da influenza sazonal tem seu pico entre o fim de dezembro e o início de março, e no hemisfério sul, tem seu pico entre maio e setembro.

Houve 4 pandemias de influenza desde 1918, sendo a mais recente a epidemia da “gripe suína” do Influenza A (H1N1), em abril de 2009. Em 1957 e 1968, as pandemias foram resultantes de novas cepas de gripe humana e aviária. No entanto, a pandemia de 2009 foi resultante de um novo rearranjo gênico da gripe humana, aviária e suína.[8]

Em 2017, uma cepa de mutação rápida da influenza A (H3N2) foi relatada na Austrália, onde se observou o maior número de casos desde a pandemia de 2009.[9] Na temporada de 2017-2018, também se relatou que a atividade da gripe nos EUA atingiu seu nível mais alto desde a pandemia da H1N1 de 2009. [CDC: [FluView: weekly influenza surveillance report](#)]

Em 2005, pesquisadores dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) reconstruíram com êxito o vírus da gripe (influenza) A (H1N1) de 1918, permitindo um melhor entendimento de sua virulência. É altamente improvável que o vírus de 1918 ressurgisse de uma fonte natural e, mesmo que isso ocorresse, imunidade residual significa que ele não seria mais considerado uma nova cepa. Se ele fosse isolado fora de um laboratório, tratamentos atuais (como os antivirais rimantadina e oseltamivir) provavelmente seriam eficazes e haveria a possibilidade de vacinas, já que aquelas contendo a proteína hemaglutinina de 1918 se mostraram protetoras em camundongos.[10]

Etiologia

O vírus da influenza sazonal é um membro da família dos ortomixovírus. Ele tem um genoma com ácido ribonucleico (RNA) de fita simples segmentado que pode ser classificado em influenza A, B e C com base nas diferenças antigênicas. O RNA codifica 5 proteínas estruturais e 3 proteínas não estruturais. Os elementos proteína M e nucleoproteína NP são usados para classificar o vírus nos tipos A, B e C. Outros elementos da estrutura viral, hemaglutinina (antígeno H) e neuraminidase (antígeno N), são importantes na patogênese da doença. O antígeno H é necessário para a ligação e entrada do vírus na célula. O antígeno N ajuda o vírus maduro a sair da célula.

Os vírus da influenza sazonal tipos A e B também são divididos em vários subtipos. Esses subtipos são definidos pelos antígenos H e N presentes no vírus. Há 3 subtipos antigênicos do antígeno H (H1, H2 e H3) e 2 subtipos antigênicos do antígeno N (N1 e N2), permitindo várias combinações diferentes. Anticorpos para um subtipo de antígeno H ou N não reagem com outro tipo de antígeno H ou N.

O influenza C não está associado a epidemias ou pandemias e provoca doença leve. O influenza A é responsável por surtos frequentes (geralmente anuais) e locais ou epidemias maiores de intensidade variada a cada 2 ou 3 anos, ou pandemias ocasionais. O influenza B provoca surtos aproximadamente a cada 4 anos, com doença geralmente mais leve que o vírus influenza A.[11] A epidemia geralmente ocorre entre o final do outono e o início da primavera.

Pequenas mutações pontuais nas proteínas que formam o vírus influenza provocam uma variação antigénica, e esse é o motivo pelo qual novas vacinas são necessárias a cada estação de gripe. Alterações maiores, que resultam em novas proteínas hemaglutinina ou neuraminidase, causam variações antigénicas e podem resultar em pandemia. A terminologia especial usada ao se discutir o vírus influenza inclui o tipo de vírus, o local onde foi localizado inicialmente e o ano em que foi descoberto.

Fisiopatologia

O vírus da influenza sazonal é transmitido por gotículas respiratórias infectadas que são aerossolizadas por tosse, espirros ou fala. Com menos frequência, o contato com fômites pode causar transmissão.[7]

O vírus se liga ao epitélio ciliado traqueobrônquico e entra por ele usando a hemaglutinina da superfície viral (antígeno H). Ocorre, então, a replicação viral. A eliminação de partículas virais atinge a intensidade máxima nas primeiras 48 a 72 horas de exposição ao vírus, depois diminui e se torna indetectável em 10 dias. Crianças e pessoas imunocomprometidas podem eliminar vírus durante várias semanas.[12]

Classificação

Tipos de vírus da influenza sazonal

O vírus da gripe (influenza) é classificado em A, B e C com base em diferenças antigénicas. Outros elementos da estrutura viral são hemaglutinina (antígeno H) e neuraminidase (antígeno N).

Os vírus da gripe (influenza) tipos A e B são divididos em vários subtipos. Esses subtipos são definidos pelos antígenos H e N presentes no vírus. Há 3 subtipos antigénicos do antígeno H (H1, H2 e H3) e 2 subtipos antigénicos do antígeno N (N1 e N2), o que permite várias combinações diferentes.

O influenza C não está associado a epidemias ou pandemias e provoca doença leve.

Prevenção primária

A prevenção primária contra a gripe é fornecida pela vacina contra gripe.[43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] As diretrizes internacionais variam quanto às recomendações de quem deve receber vacinação. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA atualmente recomendam vacina para gripe para todas as pessoas ≥ 6 meses que não têm contraindicação à vacinação.[51] [CDC: Influenza (Flu)] De 2018 a 2019, o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) do CDC recomendou que qualquer vacina contra a gripe (influenza) licenciada e adequada à idade pode ser usada, inclusive a vacina de vírus vivo atenuado, quando adequada (a vacina contra a gripe de vírus vivo atenuado não foi recomendada nas duas últimas temporadas de gripe).[51] Ensaios clínicos estão sendo realizados para avaliar o uso da vacina contra gripe em lactentes (<6 meses de idade).[52] Crianças com idade entre 6 meses e 8 anos precisam de duas doses de vacina contra gripe (influenza; administradas com ≥ 4 semanas de diferença) durante sua primeira fase de vacinação para otimizar a resposta.[51] A American Academy of Pediatrics (AAP) recomenda a vacina contra a gripe (influenza) inativada como primeira opção para todas as crianças na temporada 2018 a 2019, pois a eficácia da vacina de vírus vivo atenuado contra a gripe (influenza) A (H1N1) foi inferior nas temporadas anteriores e não é conhecida na temporada atual.[53] O ACIP recomenda que crianças com idade entre 6 meses e 8 anos que tenham recebido previamente ≥ 2 doses de vacina contra gripe (influenza) trivalente ou quadrivalente antes de 1 de julho de 2018 precisam de apenas uma dose para 2018 a 2019.[51] A partir dos 9 anos de idade é recomendada apenas uma dose anual.[54] Gestantes podem tomar a vacina inativada licenciada, recomendada e adequada à idade; a vacina contra a gripe (influenza) de vírus vivo atenuado não deve ser administrada durante a gravidez.[51] A vacinação contra gripe (influenza) durante a gravidez não está associada a um aumento do risco de hospitalização infantil ou óbito nos primeiros 6 meses de vida,[55] e pode ajudar a evitar internações hospitalares em decorrência da gripe (influenza) entre as gestantes.[56] Outras diretrizes internacionais recomendam vacinação para grupos de alto risco. As diretrizes locais devem ser consultadas e seguidas.

Para a temporada de 2018-2019 (hemisfério norte), a Organização Mundial da Saúde recomenda que vacinas quadrivalentes contenham um vírus similar a A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09, um vírus similar a A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2), um vírus similar a B/Colorado/06/2017 (linhagem B/Victoria/2/87) e um vírus similar a B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata/16/88). O componente de influenza B das vacinas trivalentes deve ser uma vírus similar ao B/Colorado/06/2017 da linhagem B/Victoria/2/87.[57]

Nos EUA, a AAP recomenda que todas as crianças com alergia de qualquer intensidade ao ovo podem receber a vacina contra gripe (influenza) inativada ou com vírus vivo atenuado, sem a necessidade de se tomarem precauções adicionais além daquelas recomendadas para qualquer vacina.[19] O Advisory Committee on Immunization Practices recomenda:[51]

- Pessoas com história de alergia a ovo que tenham apresentado somente urticária após exposição a ovo devem receber vacina contra gripe (qualquer vacina contra a gripe [influenza] licenciada, recomendada e adequada para a idade).
- Pessoas que tenham relatado reações a ovos (envolvendo sintomas como angioedema, desconforto respiratório, tontura ou êmese recorrente) ou precisado de adrenalina ou qualquer outra intervenção médica de emergência podem receber a vacina contra gripe (qualquer vacina contra a gripe [influenza] licenciada, recomendada e adequada para a idade). A vacina deve ser administrada por um médico com experiência no reconhecimento e manejo de condições alérgicas graves.
- Pessoas que podem comer ovo levemente cozido (por exemplo, ovo mexido) sem apresentar reação provavelmente não são alérgicas. Pessoas alérgicas a ovo podem tolerar ovo presente em produtos assados (por exemplo, pão ou bolo). A tolerância a alimentos que contêm ovos não descarta a possibilidade de alergia a ovo. A alergia a ovo pode ser confirmada por uma história médica consistente de reações adversas a ovos e a alimentos que contenham ovos, além de exame de pele e/ou sangue para imunoglobulina E direcionada contra as proteínas do ovo.
- Para pessoas sem história conhecida de exposição a ovo, mas suspeitas de ter alergia a ovo com base em testes alérgicos realizados anteriormente, a consulta com um médico experiente no manejo de condições alérgicas deve ser feita antes da vacinação.

- Uma reação alérgica grave à vacina contra gripe anterior, independentemente de qual o componente suspeito de ser o responsável pela reação, constitui uma contraindicação ao recebimento futuro da vacina.

Independentemente da história de alergia, todas as vacinas devem ser administradas em ambientes que contem com pessoal e equipamento para rápido reconhecimento e tratamento da anafilaxia.

Administrar a vacina em uma abordagem de duas etapas e teste cutâneo com a vacina não é necessário.[58] Uma vacina trivalente feita com o uso de um sistema de expressão de vírus em insetos e tecnologia de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante está disponível para adultos com 18 anos ou mais. Diferente de outras vacinas, essa não inclui vírus da gripe ou ovos em seu processo de fabricação. Uma vacina quadrivalente baseada em células está disponível nos EUA para pessoas com 4 anos ou mais, e na Europa para pessoas com 9 anos ou mais. A vacina quadrivalente baseada em células é feita usando-se vírus influenza cultivados em células cultivadas de origem mamífera em vez de ovos de galinha.[59] [60]

A eficácia da vacina pode variar de acordo com a idade do receptor, o nível de imunidade preexistente e o prognóstico correto da cepa específica do vírus circulante.[6] [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68] 1[A]Evidence

Eficácia da vacina em idosos:

- A maioria das mortes associadas à gripe ocorre na população idosa (com 65 anos ou mais).[69] [70] [71] Uma revisão sistemática observou que os benefícios da vacinação foram mais evidentes em desfechos relacionados à saúde dos residentes das unidades de cuidados de longa permanência que nos idosos saudáveis da comunidade.[18] Um estudo agrupado de coorte publicado após a metanálise demonstrou uma redução significativa na mortalidade em idosos vacinados (1.0% em comparação a 1.6% em indivíduos não vacinados).[70] O benefício da mortalidade em pacientes idosos aumenta com a vacinação anual.[72] Vacinação em altas doses e reforços de baixos títulos na meia estação podem ser benéficos em idosos.[73] [74] [75] Qualquer vacina licenciada apropriada para a idade pode ser usada.[51]

Risco da síndrome de Guillain-Barré (GBS):

- A GBS é um distúrbio autoimune agudo dos nervos periféricos que se desenvolve em indivíduos suscetíveis após a infecção e, em raros casos, após a imunização. Nos EUA, um aumento do risco de GBS foi associado à vacina contra a gripe suína em 1976 (influenza A H1N1 subtipo A/NJ/76 de origem suína).[76] O número de casos de GBS associado à vacina contra gripe relatados ao Vaccine Adverse Event Reporting System (Sistema de Relatos de Eventos Adversos da Vacina) aumentou de 37 em 1992-1993 para 74 em 1993-1994. Os estudos desses casos mostraram que para as duas estações combinadas, o risco relativo ajustado de 1.7 sugere um pouco mais de 1 caso adicional de GBS por milhão de pessoas vacinadas contra gripe.[77] O risco parece ser consideravelmente menor que o risco de saúde geral representado pela gripe que ocorre naturalmente.
- História de GBS até 6 semanas após a aplicação de vacina contra gripe constitui uma advertência quanto ao uso dessa vacina em virtude do risco de GBS recorrente. Os riscos e benefícios da vacina precisam ser considerados nesses casos.[51]

Prevenção secundária

Tanto o oseltamivir quanto o zanamivir se mostraram eficazes como profilaxia contra infecção quando administrados logo após a exposição a um indivíduo infectado.[126] Um estudo mostrou que quando o tratamento com oseltamivir por via oral ou zanamivir por via inalatória foi administrado em contactantes domiciliares em até 48 horas do caso índice com sintomas semelhantes aos da influenza sazonal, houve uma redução significativa no número de casos subsequentes de gripe sintomática nos contactantes domiciliares.[126] A profilaxia antiviral após a exposição a um indivíduo infectado é reservada para populações de risco.[110] [131] Achados de uma metanálise mostraram que o oseltamivir reduziu modestamente o tempo até alívio sintomático clínico em adultos com gripe (influenza), mas aumentou a incidência de náuseas e vômitos.[125]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 30 anos se consulta nos meses do inverno com uma história de 2 dias de febre, tosse, cefaleia e fraqueza generalizada. Ela apresentava bom estado geral antes do início abrupto desses sintomas. Algumas doenças virais a afetaram durante o inverno, mas não com essa gravidade. Ela relata contatos com doentes no trabalho e que não recebeu a vacina contra gripe (influenza) nesta estação.

Caso clínico #2

Durante o inverno, um lactente de 12 meses se consulta com o pediatra com uma história de 2 dias de febre de 38.9 °C (102 °F), taquipneia, eritema da conjuntiva e congestão nasal com secreção transparente. Houve perda de apetite associada a um episódio de vômito. Foi relatada gripe (influenza) recentemente na região. Os pais estão preocupados, pois a criança não foi vacinada por causa de uma história conhecida de alergia grave a ovo.

Outras apresentações

Influenza sazonal pode se apresentar raramente com uma doença do trato respiratório superior afebril mais típica do resfriado comum ou pode se apresentar predominantemente com febre e mialgia, com poucos sintomas respiratórios.[2] Pacientes em populações de alto risco (por exemplo, com doença crônica cardíaca ou pulmonar, diabetes mellitus, doença renal, hemoglobinopatia, imunossupressão, residência em instituições para cuidados crônicos, idade >50 anos ou terceiro trimestre de gestação) podem apresentar pneumonia viral primária ou pneumonia bacteriana secundária estabelecidas.[3] As características da pneumonia viral primária são febre persistente ou com agravamento na evolução, com dispneia ou outras dificuldades respiratórias.[4] Deve-se suspeitar de pneumonia bacteriana secundária se houver uma melhora inicial nos sintomas seguida de recaída da febre com tosse produtiva e dispneia. A radiografia torácica confirma infiltrados pulmonares.[5] [6]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A gripe (influenza) ocorre em surtos principalmente de dezembro a março no hemisfério norte e de maio a setembro no hemisfério sul. O conhecimento da atividade da doença na comunidade local é importante na avaliação da probabilidade de um paciente estar com gripe. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) publicam um relatório de vigilância semanal sobre a gripe nos EUA, [CDC: FluView: weekly influenza surveillance report] e a Organização Mundial da Saúde (OMS) também rastreia e registra as taxas de incidência da gripe.

Geralmente, o diagnóstico é realizado durante um surto na comunidade. Pacientes com risco elevado de desenvolver complicações, incluindo os com história de doença pulmonar, cardíaca ou renal crônica, lactentes e crianças pequenas e adultos mais velhos, requerem atenção especial.[15] O teste para gripe deve ser feito se influenciar a decisão de iniciar a terapia antiviral para solicitar testes diagnósticos adicionais, para instituir medidas de controle da infecção e para a vigilância na comunidade da circulação do vírus influenza.[78]

História e exame físico

A gripe (influenza) se apresenta mais comumente como uma doença respiratória aguda durante o inverno. Após um período de incubação de aproximadamente 2 dias, há um início abrupto de febre alta, calafrios, cefaleia e mialgia. Esses sintomas sistêmicos podem estar associados a sintomas do trato respiratório superior e inferior semelhantes aos do resfriado comum, como tosse e faringite.[79] A eliminação de partículas virais na gripe atinge a intensidade máxima em até 48 horas após o início da doença, e a maioria dos casos não complicados remitem em 1 semana.[80] A gripe não apresenta comumente sintomas gastrointestinais primários, como náusea e vômitos, exceto em populações pediátricas. Diarreia é rara na gripe e pode sugerir gastroenterite viral, comumente chamada de gripe estomacal.

Durante um surto de gripe conhecido, qualquer pessoa com febre e sintomas respiratórios agudos deve ser considerada como possivelmente apresentando gripe e geralmente pode ser diagnosticada clinicamente com alto grau de certeza. No entanto, se a pessoa foi exposta à gripe ou a uma situação em que a gripe pode se disseminar rapidamente (por exemplo, viagem internacional, cruzeiros), o diagnóstico de gripe deve ser considerado em qualquer época do ano.

Embora não existam características patognomônicas claras da gripe, ela afeta o trato respiratório superior e inferior em associação aos sintomas sistêmicos. Febre, cefaleia, mialgia e fadiga estão frequentemente associadas aos sintomas do trato respiratório superior, como faringite, e aos sintomas do trato respiratório inferior de tosse.[81] Nem todos os pacientes com gripe exibem esses sintomas, e os que exibem nem sempre têm gripe. Em geral, até 85% dos pacientes com gripe apresentarão sintomas clínicos de doença por influenza. Manifestações da infecção por influenza também dependem da idade do paciente e da história pregressa de imunização.[81] [79]

Com casos esporádicos de gripe, pode ser difícil diferenciar clinicamente a infecção por influenza das infecções causadas por outros vírus respiratórios. Nesse cenário, a infecção pelo vírus influenza pode ser responsável apenas por um pequeno número de casos. Em uma revisão de 497 episódios de infecção do trato respiratório superior em pacientes idosos vivendo na comunidade durante os invernos de 1992 a 1994, um patógeno foi identificado em 43% dos casos. Os patógenos mais comuns foram rinovírus (52%) e coronavírus (26%); influenza A ou B representaram somente 10%.[82]

Os achados clínicos são úteis, mas não confirmam ou descartam o diagnóstico de gripe.[79] O exame físico pode mostrar achados inespecíficos, já que há geralmente poucos achados clínicos em casos de gripe não complicada. O paciente pode parecer quente e enrubescido, e a orofaringe pode demonstrar hiperemia com queixas de faringite grave. Linfadenopatia cervical leve pode estar presente e é mais frequente em pacientes mais jovens.

Exames laboratoriais

A função dos exames laboratoriais é reduzir o uso inadequado de antibióticos e fornecer a opção de usar a terapia antiviral. O teste diagnóstico, junto com a vigilância, também pode identificar os tipos, subtipos e cepas de influenza circulantes predominantes.[78]

- Um exame para pacientes ambulatoriais deve ser considerado para qualquer pessoa em risco elevado de desenvolver complicações relacionadas à gripe e que apresente doença febril aguda (até 5 dias).
- Pacientes ambulatoriais imunocomprometidos, idosos, lactentes e crianças com doença respiratória febril de qualquer duração devem ser examinados quanto à gripe durante um surto.

- Pacientes hospitalizados com febre ou que desenvolvem febre durante a hospitalização por infecção respiratória devem ser examinados quanto à gripe.

Exames diagnósticos disponíveis para a gripe incluem cultura, sorologia, teste de antígeno rápido, reação em cadeia da polimerase e ensaios de imunofluorescência virais.[78] [83]

Amostras nasofaríngeas são recomendadas para uma amostra respiratória para isolamento viral. Elas são mais eficazes que amostras de swab da garganta. Cultura viral é o exame definitivo, apesar da disponibilidade de testes diagnósticos rápidos. Geralmente não é usada para manejo clínico inicial, pois pode levar até 72 horas para os resultados ficarem prontos. Em vez disso, é usada para confirmar os exames de rastreamento e para a vigilância em saúde pública. Somente isolados de cultura podem fornecer informações específicas em relação às cepas circulantes e os subtipos de vírus da influenza. Os isolados de vírus também podem fornecer informações sobre o surgimento de resistência antiviral e o desenvolvimento de novos subtipos de influenza A que possam possivelmente causar uma pandemia.

Em um quadro ambulatorial, um swab, lavagem ou aspirado nasal devem ser coletados nos 4 primeiros dias da doença. Testes rápidos para influenza fornecem resultados em 30 minutos ou menos; a cultura viral fornece resultados em 3 a 10 dias. Os testes rápidos apresentam aproximadamente 70% de sensibilidade e 90% de especificidade para a detecção de influenza.

Os testes sorológicos de rotina para influenza requerem soro na convalescência agudo e pareado. Não é recomendado para tomada de decisão clínica precisa.

Durante os surtos de gripe, amostras respiratórias devem ser testadas pelos testes rápidos e cultura viral. A cultura viral é essencial para determinar os subtipos de influenza A e as cepas de influenza A e B causando a doença, e para a vigilância de novas cepas que possam precisar ser incluídas na vacina contra gripe do ano seguinte. Os isolados também podem ajudar a identificar outras causas da doença.

Pneumonia

Se um paciente apresenta uma afecção clínica crônica subjacente ou se enquadra em uma categoria de alto risco, deve-se considerar pneumonia viral ou bacteriana. Esses pacientes vão apresentar sintomas persistentes além do período de ocorrência comum para a resolução da gripe não complicada. Pode haver febre, tosse e dispneia. Se houver exacerbação da febre e tosse com expectoração purulenta, uma segunda pneumonia bacteriana é mais provável. A radiografia torácica confirma os infiltrados.

Diagnóstico em crianças

Sinais e sintomas de comprometimento do trato respiratório superior e/ou inferior são comuns, mas a gripe pode estar presente de forma mais variável em crianças, dependendo da idade e exposição prévia.

Os sintomas típicos de infecção pelo vírus da influenza ainda estão geralmente presentes e incluem um início abrupto de febre, cefaleia, mialgia e mal-estar associados a manifestações de doença do trato respiratório, como tosse, faringite e rinite.

No entanto, crianças pequenas frequentemente têm dificuldades para verbalizar sintomas como mialgia e cefaleia. Elas podem apresentar febre mais alta que os pacientes adultos, podem apresentar convulsões febris e ter mais queixas de problemas gastrointestinais (por exemplo, náuseas e vômitos, inapetência).[2] [84] Os sintomas respiratórios podem ser menos evidentes em crianças no início da doença que em adolescentes e adultos.[2]

Os achados clínicos em crianças podem incluir febre, taquipneia, eritema da conjuntiva, edema nasal e secreção, hiperemia da orofaringe e adenopatia cervical.[85]

Fatores de risco

Fortes

65 anos de idade ou mais

- Em comparação com adultos jovens saudáveis, pessoas com 65 anos de idade ou mais apresentam um risco maior de complicações graves de gripe (influenza), e estão mais propensas a ter comorbidades clínicas que podem ser exacerbadas pela infecção por influenza. Estima-se que 90% das mortes relacionadas à influenza sazonal e mais de 60% das hospitalizações relacionadas à influenza sazonal nos EUA ocorram em pessoas com 65 anos ou mais.[13] [14] A gripe pode ser uma doença muito grave quando as defesas imunológicas enfraquecem com a idade. Essa faixa etária também apresenta maior probabilidade de comorbidade clínica que pode ser exacerbada pela infecção por influenza.[15]
- Em idosos, a vacinação pode reduzir pela metade a incidência de infecção por influenza sorológica e clínica.[16] [17]
- A vacinação está associada a reduções significativas no risco de hospitalização por pneumonia ou influenza e no risco de morte entre idosos residentes na comunidade.[18]

6 a 59 meses de idade

- Embora crianças com afecções clínicas crônicas, como doença pulmonar, renal ou cardíaca, apresentem um risco elevado de complicação da gripe, crianças saudáveis estão em risco simplesmente por causa da idade. Crianças com menos de 5 anos de idade são mais propensas a serem hospitalizadas que crianças mais velhas; aquelas com menos de 2 anos de idade estão em risco elevado de complicações atribuíveis à gripe (influenza).[19]

doenças cardiovasculares ou respiratórias crônicas

- Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada ou grave, a presença de qualquer vírus nas secreções das vias aéreas superiores está fortemente associada ao desenvolvimento de exacerbações da DPOC. Esses dados sustentam a função causadora dos vírus desencadeando exacerbações na DPOC na comunidade.[20]
- Em populações de idosos, a vacinação contra gripe está associada a reduções no risco de hospitalização devido a cardiopatia, doença cerebrovascular e pneumonia ou influenza, assim como ao risco de morte por todas as causas durante a estação anual da gripe. Esses achados ressaltam os benefícios da vacinação e sustentam as iniciativas para aumentar as taxas de vacinação entre idosos.[21] [22] [23]

doença renal crônica

- Pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam aumento do risco de complicações da gripe.[15] A vacina contra gripe é atualmente recomendada para pacientes com DRC pelo Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) do CDC dos EUA.[24] Em estudos observacionais, a vacina contra gripe está associada a um risco reduzido de hospitalizações, mortes e consultas médicas relacionadas à gripe.[25]

diabetes

- As pessoas diabéticas apresentam um risco maior de complicações devido à doença subjacente. O diabetes confere um aumento de 5% a 12% na mortalidade por infecção por influenza, e acredita-se que isso seja devido ao aumento do risco de transtornos metabólicos, cetoacidose, resposta imune prejudicada e taxas maiores de portadores de estafilococos e estreptococos.[26]

hemoglobinopatia

- Hemoglobinopatias, como doença falciforme, envolvem anormalidades não apenas em eritrócitos, mas também no endotélio vascular, na função de leucócitos, coagulação e na resposta inflamatória. A vacinação de rotina contra gripe é recomendada para a prevenção da infecção.[27]

imunocomprometimento

- A infecção é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos, como receptores de transplante hematopoiético/órgãos sólidos e indivíduos com vírus da imunodeficiência humana (HIV).[28] Existe uma preferência pela vacina inativada do vírus influenza em vez da vacina com vírus vivo para membros domiciliares, profissionais da saúde e outros que têm contato próximo com pessoas gravemente imunossuprimidas que requerem cuidados em um ambiente protegido.[29] Em um estudo, a imunização com alta dose de vacina trivalente resultou em níveis maiores de proteção sérica em indivíduos com HIV.[30] A vacina contra gripe (influenza) inativada trivalente também é imunogênica em gestantes com HIV.[31] A vacina inativada deve ser usada com cuidado em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, pacientes recebendo quimioterapia, radioterapia ou outra terapia imunossupressora, incluindo corticosteroides em altas doses), já que pode haver uma resposta reduzida à vacinação. No entanto, a vacina adjuvante mostrou-se segura e imunogênica na população submetida a transplantes.[32] A vacina intranasal de vírus vivos atenuados é contraindicada em pacientes imunossuprimidos ou imunocomprometidos.

gestação

- Alterações imunes, respiratórias e cardiovasculares tornam as gestantes mais propensas a apresentar doença grave por influenza.[33] Gestantes com gripe apresentam um risco maior de parto prematuro.[34] A vacina para gripe (influenza) inativa trivalente é imunogênica tanto em gestantes infectadas por HIV quanto em gestantes não infectadas.[31] Com relação à segurança, a vacina materna contra gripe não aumenta o risco de malformações congênitas.[35] [36] [37]

cuidadores e contactantes domiciliares de grupos de alto risco

- O objetivo é evitar a transmissão do vírus a uma população de alto risco.
- Existe uma preferência pela vacina inativada do vírus influenza em vez da vacina com vírus vivo para membros domiciliares, profissionais da saúde e outros que têm contato próximo com pessoas gravemente imunossuprimidas que requerem cuidados em um ambiente protegido.

profissionais da saúde

- Os profissionais da saúde têm uma função importante na proteção da saúde pública. O ACIP do CDC dos EUA recomenda que todos os profissionais de saúde recebam uma vacina contra gripe (influenza) anual para limitar a disseminação da infecção.[38] Existe uma preferência pela vacina inativada do vírus influenza em vez da vacina com vírus vivo para membros domiciliares, profissionais da saúde e outros que têm contato próximo com pessoas gravemente imunossuprimidas que requerem cuidados em um ambiente protegido.

- Com o profissional da saúde vacinado, há proteção para sua família em casa, assim como para pacientes no trabalho, contra uma possível transmissão da gripe. Os surtos de gripe em hospitais e unidades de cuidados de longa permanência foram atribuídos a baixas taxas de vacinação entre profissionais da saúde.[39] Estudos mostraram que taxas de vacinação maiores entre profissionais da saúde podem reduzir doenças tipo influenza, e até mesmo a morte, em ambientes como as unidades de cuidados de longa permanência e instituições asilares.[40] [41] [42]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

estação do inverno (comum)

- A gripe (influenza) tende a ter um padrão de surto sazonal, com epidemia geralmente ocorrendo entre o final do outono e o início da primavera.

surto atual de gripe (comum)

- A suspeita de influenza sazonal deve ser alta, se houver um surto documentado na comunidade. Durante a estação da gripe, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) publicam atualizações semanais online que resumem as informações sobre a atividade da gripe. [CDC: [FluView: weekly influenza surveillance report](#)] A Organização Mundial da Saúde (OMS) também rastreia e registra as taxas de incidência da gripe.

não vacinado (comum)

- Deve-se perguntar aos pacientes se eles recebem ou não vacina contra gripe todos os anos. Adultos saudáveis vacinados com vacina inativada intramuscular apresentam probabilidade consideravelmente reduzida de infecção por influenza A ou B, com base em teste sorológico minucioso, em comparação aos controles, e apresentam reduções menores na gripe clínica (1.7% em comparação a 13.4%).[61] [62]

tosse com febre (comum)

- Estudos em pacientes mais velhos mostraram que a presença de um início agudo com febre e tosse tem um valor preditivo positivo de somente 30% a 53% para a gripe em pacientes não hospitalizados e hospitalizados, respectivamente.[86] [87]
- Um estudo em idosos vacinados com doença pulmonar crônica relatou que a tosse não era preditiva da infecção pelo vírus influenza confirmada por laboratório, embora febre ou estado febril e mialgia tenham um valor preditivo positivo de 41%.[88]
- Crianças pequenas relatam com menos frequência os sintomas típicos de gripe, como febre e tosse.[89] 2[C]Evidence
- Se houver exacerbação da febre e tosse com expectoração purulenta e dispneia, deve-se suspeitar de pneumonia bacteriana secundária. A radiografia torácica confirma os infiltrados.
- A pneumonia bacteriana secundária é uma complicação importante da gripe e contribui para aproximadamente 25% de todas as mortes associadas à gripe.[5]

Outros fatores de diagnóstico

faringite (comum)

- Sintomas orofaríngeos além da faringite com hiperemia associada não são comuns.

linfadenopatia cervical (incomum)

- Um achado inespecífico que pode ser mais comum em crianças.[85]

dispneia (incomum)

- Um sintoma incomum que deve requerer uma avaliação para uma complicação de gripe, como pneumonia bacteriana, principalmente, quando associado à febre, tosse e expectoração purulenta.[5]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
diagnóstico clínico <ul style="list-style-type: none"> • Não há características patognomônicas de gripe e mais testes são indicados apenas quando os resultados são suscetíveis de afetar o diagnóstico e as decisões de tratamento e fornecer vigilância da doença à comunidade.[78] 	doença respiratória febril durante um surto de influenza sazonal conhecido

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
cultura viral <ul style="list-style-type: none"> • Exame definitivo para diagnóstico laboratorial, mas leva de 3 a 10 dias para os resultados ficarem prontos. Geralmente não é usada para manejo clínico inicial, pois pode levar até 72 horas para os resultados ficarem prontos. É usado para confirmar os exames de rastreamento e vigilância em saúde pública. • A cultura shell-vial (aprimorada por centrifuga), se disponível, pode reduzir o tempo dos resultados para 1 a 3 dias.[78] • Os espécimes aceitáveis incluem swab nasofaríngeo, lavagem nasal, lavagem brônquica, aspirado nasal e escarro.[91] 	detecção do vírus da gripe (influenza) ou antígeno viral
coloração para anticorpo por imunofluorescência direta <ul style="list-style-type: none"> • Detecta influenza A e B. • Os espécimes aceitáveis incluem swab nasofaríngeo, lavagem nasal, lavagem brônquica, aspirado nasal e escarro. • Resultados relatados em 2 a 4 horas. 	detecção do vírus da gripe (influenza)
reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa <ul style="list-style-type: none"> • Detecta influenza A e B. • Os espécimes aceitáveis incluem swab nasofaríngeo, lavagem nasal, lavagem brônquica, aspirado nasal e escarro. • Resultados relatados em 2 a 4 horas. 	detecção do vírus da gripe (influenza)

Exame	Resultado
sorologia <ul style="list-style-type: none"> • Detecta influenza A e B. • Avalia amostras séricas pareadas agudas (coletadas em até uma semana após o início da doença) e convalescentes (coletadas de 2 a 4 semanas após a amostra aguda). • Um resultado positivo indica infecção recente. • Os resultados podem levar 2 semanas ou mais para serem entregues. 	aumento de 4 vezes ou mais no título de anticorpos nas amostras de fase aguda para as de fase convalescente
ensaio imunoenzimático (EIE) <ul style="list-style-type: none"> • Detecta influenza A e B. • As amostras aceitáveis incluem swab nasofaríngeo, swab da garganta, lavagem nasal e lavagem brônquica. • Resultados relatados em 2 horas. 	deteção do vírus da gripe (influenza)
testes diagnósticos rápidos <ul style="list-style-type: none"> • Há vários testes disponíveis criados para detectar um ou outro ou ambos, influenza A e B, em menos de 30 minutos. • Pode ser útil em casos esporádicos de gripe que não podem ser diferenciados de infecções por outros vírus respiratórios apenas com base clínica.[92] [93] [82] [94] • Eles detectam baixas quantidades de ácido ribonucleico (RNA) viral. Mais sensíveis que a cultura. • Os testes devem ser realizados entre 24 a 48 horas após os sintomas, por causa do pico da eliminação de partículas virais. A sensibilidade e a especificidade dos testes diagnósticos rápidos são aproximadamente de 70% a 75% e de 90% a 95%, respectivamente. • São relativamente caros. • Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) fornecem uma lista dos testes disponíveis. [CDC: influenza symptoms and the role of laboratory diagnostics] 	positivos para influenza A e/ou influenza B, dependendo do teste específico usado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser realizada para descartar pneumonia viral primária ou bacteriana secundária. • A aparência radiográfica da pneumonia adquirida na comunidade inclui condensação lobar, infiltrados intersticiais e cavitações. • É comum pensar que a condensação lobar sugere pneumonia bacteriana e que os infiltrados intersticiais sugerem pneumonia causada por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (antigo <i>P. carinii</i>) e vírus. No entanto, os radiologistas não conseguem diferenciar com segurança a pneumonia bacteriana da não bacteriana com base na aparência radiográfica apenas.[95] 	normal em casos simples; pode mostrar infiltrados compatíveis com pneumonia em casos complicados

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Pneumonia bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> Além de tosse e febre, pode haver dor torácica pleurítica, dispneia e produção de expectoração que pode ser mucopurulenta. 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia torácica (RXT): um achado comum é a condensação lobar. Hemocultura: positiva para organismo infeccioso. Cultura de escarro: crescimento de organismo infeccioso.
Infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR)	<ul style="list-style-type: none"> Causa mais comum de infecção do trato respiratório inferior em crianças com <1 ano.^[96] Uma causa também significativa e frequentemente não reconhecida de infecção do trato respiratório inferior em pacientes mais velhos e imunossuprimidos.^[97] Dá origem a sintomas do trato respiratório superior e inferior atingindo a intensidade máxima em 3 a 5 dias e remitindo em 7 a 10 dias. Caracterizada por surtos sazonais. No hemisfério norte, elas geralmente ocorrem de novembro a abril, atingindo a intensidade máxima em janeiro ou fevereiro. No hemisfério sul, os surtos de inverno ocorrem de maio a setembro, atingindo a intensidade máxima em maio, junho ou julho. Em clima tropical e semitropical, os surtos sazonais estão geralmente associados à estação chuvosa.^[98] 	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio rápido usando tecnologia de captura de antígeno que podem ser realizados em menos de 30 minutos já estão disponíveis. A sensibilidade e a especificidade da maioria desses testes excedem 90% e são a base do algoritmo do diagnóstico na maioria dos laboratórios clínicos, visto que a identificação por cultura pode levar de 4 dias a 2 semanas.^[99]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pelo vírus parainfluenza (PIV)	<ul style="list-style-type: none"> • Um patógeno respiratório importante em adultos e crianças; a segunda principal causa mais comum, depois do VSR, de infecções do trato respiratório inferior agudas em lactentes e crianças pequenas.^[100] • Em adultos, geralmente causa leves infecções do trato respiratório superior, mas pode induzir infecções do trato respiratório inferior com risco de vida em pacientes imunocomprometidos.^[101] • Os padrões sazonais da infecção por PIV nos EUA mudaram nas últimas décadas. Depois de 1962, PIV-1 e PIV-2 começaram a aparecer em epidemias e atualmente aparecem a cada 2 anos durante o outono. Em comparação, a PIV-3 ocorre em epidemias anuais na primavera, enquanto os padrões sazonais das infecções por PIV-4 têm sido difíceis de estabelecer, já que a doença é geralmente leve e o vírus é difícil de detectar. Em países em desenvolvimento e tropicais, os vírus parainfluenza não mostram variações sazonais.^[102] 	<ul style="list-style-type: none"> • A cultura de PIV a partir da nasofaringe ou do trato respiratório inferior ainda é o exame definitivo para o diagnóstico.^[103] • A detecção rápida de antígeno por imunofluorescência e ensaio imunoenzimático (EIE) estão disponíveis, com sensibilidades relatadas de 75% a 95%.^[104] • O teste sorológico também pode ser realizado, mas é demorado. • Agora, os testes de reação em cadeia da polimerase multiplex estão disponíveis e permitem a detecção de vários vírus respiratórios com sensibilidade relatada de 95% a 100%, com excelente especificidade.^[105]

Abordagem passo a passo do tratamento

Os principais objetivos do tratamento para o paciente são a redução da intensidade e duração dos sintomas e a prevenção de complicações. Para a saúde pública, o objetivo é prevenir ou controlar surtos de gripe para evitar uma situação de epidemia ou pandemia. [CDC: Influenza (Flu)]

Quando indicado, o tratamento antiviral deve ser administrado de preferência nas primeiras 48 horas de suspeita ou confirmação laboratorial de gripe.

O tratamento é recomendado para indivíduos com risco elevado de desenvolver complicações da gripe, e a terapia pode ser iniciada 48 horas após o início dos sintomas. O tratamento pode ser considerado para pessoas diagnosticadas com gripe 48 horas após o início dos sintomas, se os sintomas persistirem.

Todos os pacientes hospitalizados devido à gripe precisam de tratamento antiviral.

Indivíduos que não apresentam risco elevado de complicações podem receber tratamento antiviral, se houver suspeita ou confirmação de gripe, 48 horas após o início dos sintomas, e se desejarem reduzir a duração da doença.

Complicações podem ocorrer em qualquer paciente, mas uma variedade de subgrupos de alto risco são mais suscetíveis. Os grupos de risco incluem:[106]

- Pacientes com doença pulmonar crônica (incluindo asma) ou doença cardíaca
- Pacientes com diabetes mellitus, doença renal, doença hepática, doenças neurológicas crônicas ou imunossupressão
- Pacientes em instituições asilares ou instituições para cuidados crônicos
- Lactentes de 6 a 59 meses
- Adultos >65 anos de idade
- Gestantes
- Profissionais da saúde ou cuidadores de indivíduos de uma população de alto risco.

Infecção por influenza não complicada

A infecção por influenza não complicada é uma infecção respiratória aguda causada pelos vírus da influenza A ou B e é geralmente autolimitada na população geral.[107] O tratamento é direcionado aos cuidados de suporte dos sintomas associados à infecção do trato respiratório. Esses tratamentos geralmente incluem antipiréticos/analgésicos para febre e ingestão de líquido para combater a desidratação. Os sintomas geralmente remitem em aproximadamente 1 semana, mas a tosse e a fadiga podem persistir mais tempo.[108]

Infecção por influenza complicada

Uma doença mais grave, complicada, pode ocorrer na infecção por influenza e está associada mais frequentemente à infecção por influenza A que à infecção por influenza B.

Complicações da infecção do trato respiratório superior incluem otite média e sinusite bacteriana. Complicações da infecção do trato respiratório inferior incluem pneumonia viral primária e pneumonia bacteriana secundária.

O tratamento dessas complicações pode requerer cuidados de suporte mais agressivos, geralmente, exigindo hospitalização, acompanhada de tratamento com antibióticos e/ou antivirais.

As taxas mais altas de hospitalização são em lactentes, pacientes >65 anos de idade e pacientes com afecções clínicas crônicas. Mais de 90% das mortes relacionadas à gripe foram em pacientes >65 anos de idade.[108]

Tratamento antiviral da infecção por influenza inicial

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam que o tratamento antiviral seja administrado assim que possível aos pacientes com gripe (influenza) confirmada ou suspeita que apresentam doença grave, complicada ou progressiva ou que precisam de hospitalização, bem como aos pacientes que apresentam um risco maior de complicações.[109] [110] [111] Embora os inibidores da neuraminidase sejam aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA para doença aguda não complicada, as diretrizes tendem a recomendar esses medicamentos para doença não complicada, bem como para aqueles com risco de complicações. As diretrizes locais podem variar e devem ser consultadas.[112]

Os inibidores da neuraminidase (zanamivir, oseltamivir e peramivir) são ativos contra influenza A e B.[113] [114] [109] [115] [116] Oseltamivir e zanamivir têm eficácia modesta contra os sintomas da gripe (influenza) em adultos saudáveis[117] e foram amplamente usados no tratamento da gripe A/H1N1 em 2009.[113] [118] [119] [120] No entanto, existe um amplo debate sobre o uso do oseltamivir e se ele reduz as complicações em adultos e crianças saudáveis.[113] [121] [122] [123] Estudos observacionais sugerem que o oseltamivir pode reduzir a mortalidade em pacientes hospitalizados com influenza sazonal.[124] Achados de uma metanálise mostraram que o oseltamivir reduziu modestamente o tempo até alívio sintomático clínico em adultos com gripe (influenza), mas aumentou a incidência de náuseas e vômitos.[125]

Os inibidores de M2 amantadina e rimantadina só são ativos contra o influenza A. Há consenso de que a rimantadina não deve ser usada como tratamento de primeira linha, porque a resistência cruzada à amantadina é alta. Devido a um aumento em isolados resistentes, os médicos devem buscar a orientação das autoridades locais em relação aos antivirais com base nos padrões de resistência sazonal.[109]

Relatou-se que o oseltamivir por via oral e o zanamivir por via inalatória reduzem a duração da doença por influenza quando iniciados 48 horas após o início dos sintomas em crianças de até 12 anos de idade e em adultos.[126] [127] Os benefícios do tratamento são maiores quando os medicamentos são iniciados nas primeiras 24 a 30 horas após o início dos sintomas.[126] [128] [129] [130]

Se forem prescritos, oseltamivir e zanamivir devem ser administrados em pacientes que se apresentam em até 2 dias após o início dos sintomas e administrados por 5 dias. O peramivir deve ser administrado em uma única infusão e em até 2 dias após o início dos sintomas.[109] [110] O peramivir pode ser recomendado àqueles que não podem tomar inibidores da neuraminidase por via oral ou inalatória.

O oseltamivir é geralmente bem tolerado em adultos, mas pode provocar vômitos em crianças. Há menos evidências para o zanamivir que para o oseltamivir de redução das complicações respiratórias em adultos.

Foi emitido um alerta de segurança de medicamento para o oseltamivir em novembro de 2006 após relatos de autolesão e delírium associados ao seu uso. O alerta estabelece que pessoas com gripe,

principalmente crianças, podem apresentar aumento do risco de autolesão e confusão logo após a administração de oseltamivir e devem ser monitorados de perto para os sinais de comportamento incomum.

Gestantes com doença não complicada devido à influenza e que não apresentam evidências de doença sistêmica podem receber tanto zanamivir quanto oseltamivir.[110] Tendo em vista a baixa exposição sistêmica, o zanamivir é recomendado como primeira escolha, embora qualquer um dos dois medicamentos possa ser usado. Em mulheres que estão amamentando, há preferência para o oseltamivir em relação ao zanamivir. Crianças <1 ano com sintomas de influenza sazonal devem ser tratadas com oseltamivir.[110]

Quimioprofilaxia antiviral pós-exposição

Deve ser considerada para:[110] [131]

- Pessoas com risco elevado de desenvolver complicações de gripe, se a doença se desenvolver logo após a vacina para gripe, antes que uma resposta imune adequada se desenvolva.
- Pessoas para as quais a vacina é contraindicada. Pode incluir anafilaxia ao ovo ou alergia a outros componentes da vacina, doença febril ou história de síndrome de Guillain-Barré em até 6 semanas após a vacina para gripe previamente administrada.
- Pessoas que não receberam a vacina, mas apresentam sintomas respiratórios agudos durante um surto conhecido de gripe.
- Pessoas não vacinadas em contato próximo com pessoas com risco elevado de desenvolver complicações de gripe durante um surto de gripe.
- Todos os residentes de unidades de cuidados de longa permanência ou instituições asilares, incluindo os já vacinados, se houver um surto de gripe na comunidade onde vivem.
- Pessoas com alto risco de complicações, incluindo morte. Isso pode incluir pessoas imunocomprometidas.
- Pessoas que não foram vacinadas devido à falta da vacina, se estiverem com risco elevado de desenvolver complicações de gripe.

Tanto o oseltamivir quanto o zanamivir se mostraram eficazes como profilaxia contra infecção quando administrados logo após a exposição a um indivíduo infectado.[126] Um estudo mostrou que quando o tratamento com oseltamivir por via oral ou zanamivir por via inalatória foi administrado em contactantes domiciliares em até 48 horas do caso índice com sintomas semelhantes aos da influenza sazonal, houve uma redução significativa no número de casos subsequentes de gripe sintomática nos contactantes domiciliares.[126]

Antibioticoterapia

A pneumonia bacteriana secundária é uma complicação importante da influenza sazonal e contribui para 25% de todas as mortes por influenza sazonal.[5] As bactérias mais comuns associadas à pneumonia no quadro de coinfeção da gripe são *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. Os antibióticos devem ser direcionados a esses organismos.[132]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial	(resumo)
exposição à gripe em populações de risco	
1a	terapia antiviral profilática

Agudo	(resumo)
adultos	
	1a antipiréticos/analgésicos
■ doença complicada ou em alto risco de complicações: manifestando-se em ≤48 horas após os primeiros sintomas	adjunto terapia antiviral
■ com superinfecção bacteriana de origem desconhecida: excluindo otite média ou <i>Staphylococcus aureus</i>	mais antibioticoterapia de amplo espectro
■ suspeita ou superinfecção conhecida por <i>Staphylococcus aureus</i> : excluindo otite média	mais oxacilina, nafcilina ou vancomicina
■ com otite média	mais antibioticoterapia de amplo espectro
crianças	
	1a antipiréticos/analgésicos
■ doença complicada ou em alto risco de complicações: manifestando-se em ≤48 horas após os primeiros sintomas	adjunto terapia antiviral
■ com superinfecção bacteriana de origem desconhecida: excluindo otite média ou <i>Staphylococcus aureus</i>	mais antibioticoterapia de amplo espectro
■ suspeita ou superinfecção conhecida	mais oxacilina, nafcilina ou vancomicina

Agudo		(resumo)	
	por <i>Staphylococcus aureus</i> : excluindo otite média		
■	com otite média	mais	antibioticoterapia de amplo espectro

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

exposição à gripe em populações de risco

1a terapia antiviral profilática

Opções primárias

» **oseltamivir**: crianças de 3 meses a <1 ano de idade: 3 mg/kg por via oral uma vez ao dia; crianças ≥1 ano de idade e peso corporal ≤15 kg: 30 mg por via oral uma vez ao dia; 15-23 kg: 45 mg por via oral uma vez ao dia; 23-40 kg: 60 mg por via oral uma vez ao dia; >40 kg e adultos: 75 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **zanamivir**: crianças com ≥5 anos de idade e adultos: 10 mg (duas inalações) uma vez ao dia
É a escolha de preferência durante a gestação.

» As orientações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) estabelecem que oseltamivir e zanamivir são recomendados para prevenir a gripe se todos os itens abaixo se aplicarem:^[131]

» A quantidade de vírus da gripe circulante é suficiente para que, se alguém apresentar doença tipo influenza, a doença provavelmente deve ter sido causada pelo vírus da gripe.

» A pessoa está em um grupo de risco.

» A pessoa esteve em contato com alguém com doença tipo influenza e pode iniciar o tratamento em até 36 horas (para o zanamivir) ou em até 48 horas (para o oseltamivir).

» A pessoa não foi efetivamente protegida pela vacina.

» Os grupos de risco incluem pacientes com doença pulmonar (incluindo asma) ou cardíaca crônica, diabetes, doença renal, doença hepática, doenças neurológicas crônicas ou imunossupressão. Também inclui pacientes em instituições asilares ou instituições para

Inicial

cuidados crônicos, lactentes entre 6 a 59 meses, adultos >65 anos de idade, gestantes e profissionais da saúde ou cuidadores de indivíduos de uma população de risco.[106]

» Ensaios clínicos randomizados e controlados mostraram que, quando os antivirais foram instituídos em até 48 horas de um relato de doença tipo influenza em um contactante domiciliar, houve redução no número de casos de gripe sintomática.[126]

» Os antivirais podem reduzir a duração dos sintomas da influenza sazonal em 1 ou 2 dias, mas não podem afetar os sintomas causados por outros vírus clinicamente indistinguíveis do vírus da influenza sazonal.[127]

» Oseltamivir pode ser usado em adultos e crianças de todas as idades e é administrado por 10 dias em crianças e em pelo menos 7 dias (até 6 semanas) em adultos para essa indicação. Ele deve ser iniciado em até 2 dias após a exposição.

» Zanamivir é administrado por 28 dias em adultos e em crianças com mais de 5 anos de idade para essa indicação e deve ser iniciado até 5 dias após o surto.

Agudo

adultos

adultos

1a

antipiréticos/analgésicos

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» **ibuprofeno**: 200-400 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

» Antipiréticos/analgésicos são recomendados para alívio dos sintomas de cefaleia, febre e mialgia.

» O ibuprofeno possui um risco maior de efeitos adversos possivelmente graves em comparação ao paracetamol. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) zaltoprofeno e loxoprofeno, que estão disponíveis em alguns países,

Agudo

- **doença complicada ou em alto risco de complicações: manifestando-se em ≤48 horas após os primeiros sintomas**

adjunto

são confirmados como seguros e úteis para pacientes com infecção do trato respiratório superior aguda, incluindo os com gripe.^[133]

terapia antiviral

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oseltamivir**: 75 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **zanamivir**: 10 mg (duas inalações) duas vezes ao dia

OU

» **peramivir**: 600 mg por via intravenosa em dose única

» Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam que o tratamento antiviral seja administrado assim que possível aos pacientes com gripe (influenza) confirmada ou suspeita que apresentam doença grave, complicada ou progressiva ou que precisam de hospitalização, bem como aos pacientes que apresentam um risco maior de complicações.^{[109] [110] [111]} Embora os inibidores da neuraminidase sejam aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA para doença aguda não complicada, as diretrizes tendem a recomendar esses medicamentos para doença não complicada, bem como para aqueles com risco de complicações. As diretrizes locais podem variar e devem ser consultadas.^[112]

» Os benefícios do tratamento são maiores quando os medicamentos são iniciados nas primeiras 24 a 30 horas após o início dos sintomas.^{[126] [128] [129] 3[A]Evidence}

» Devido ao surgimento de isolados virais resistentes, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) atualmente recomendam que somente os inibidores da neuraminidase (ou seja, oseltamivir, zanamivir ou peramivir) e não os inibidores de M2 (ou seja, amantadina ou rimantadina) sejam usados quando o tratamento para o vírus da influenza sazonal for indicado.^{[117] [109] [126] [135]}

Agudo

com superinfecção bacteriana de origem desconhecida: excluindo otite média ou *Staphylococcus aureus*

mais

» Oseltamivir e zanamivir devem ser administrados em até 2 dias após o início dos sintomas e administrados por 5 dias para essa indicação. O peramivir é administrado em uma dose única intravenosa dentro de 2 dias do início dos sintomas.^{[109] [110]} O peramivir pode ser recomendado àqueles que não podem tomar inibidores da neuraminidase por via oral ou inalatória.

» Os antivirais não substituem a vacina para o vírus da influenza sazonal.

» Gestantes com doença não complicada devido à influenza e que não apresentam evidências de doença sistêmica podem receber tanto zanamivir quanto oseltamivir.^[110] Tendo em vista a baixa exposição sistêmica, o zanamivir é recomendado como primeira escolha, embora qualquer um dos dois medicamentos possa ser usado.

» Em mulheres que estão amamentando, há preferência para o oseltamivir em relação ao zanamivir.

antibioticoterapia de amplo espectro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ceftriaxona**: 2 g por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **levofloxacin**: 500 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia por 7-14 dias; ou 750 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia por 5 dias

OU

» **moxifloxacin**: 400 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia

Opções secundárias

» **cefotaxima**: 1-2 g por via intravenosa a cada 6-8 horas

OU

» **cefuroxima**: 750 a 1500 mg por via intravenosa a cada 6 a 8 horas

Agudo

..... ■ **suspeita ou superinfecção conhecida por *Staphylococcus aureus*: excluindo otite média**

mais

» Os antibióticos devem ser reservados para certas complicações da gripe aguda, como pneumonia bacteriana ou sinusite.

» A escolha dos antibióticos deve ser orientada pela coloração de Gram e cultura, ou fornecer antibióticos empíricos eficazes contra os patógenos bacterianos mais comuns após o influenza, como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae*.^[132] O tratamento pode ser instituído como ambulatorial se o paciente não apresentar desconforto respiratório e estiver hemodinamicamente estável. No entanto, o monitoramento e acompanhamento minucioso é necessário para avaliar se o paciente precisa de internação para cuidados hospitalares.

» Quinolonas não são recomendadas na gestação. No entanto, cefalosporinas são adequadas para uso em gestantes.

» O ciclo de tratamento geralmente é de 7 a 14 dias.

oxacilina, nafcilina ou vancomicina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oxacilina**: 2 g por via intravenosa a cada 4 horas

OU

» **nafcilina**: 2 g por via intravenosa a cada 4 horas

OU

» **vancomicina**: 1000 mg por via intravenosa a cada 12 horas

» A cobertura antiestafilocócica deverá ser incluída quando o *Staphylococcus aureus* for a fonte suspeita de infecção. A suspeita de infecção por *S aureus* deve ser considerada em pacientes com gripe e pneumonia sobreposta na radiografia torácica.

» Se a infecção por *S aureus* for confirmada, a antibioticoterapia de amplo espectro deverá ser interrompida e o tratamento continuado com oxacilina ou nafcilina.

» Se for confirmada infecção por MRSA, a antibioticoterapia de amplo espectro deve ser

Agudo

■ com otite média

mais

interrompida e apenas a vancomicina deve ser mantida.

antibioticoterapia de amplo espectro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **amoxicilina**: 500-875 mg por via oral a cada 12 horas por 7 dias

OU

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: 500-875 mg por via oral a cada 12 horas por 7 dias
A dose se refere ao componente amoxicilina.

Opções secundárias

» **cefdinir**: 300 mg por via oral a cada 12 horas por 10 dias

OU

» **cefuroxima**: 250-500 mg por via oral a cada 12 horas por 10 dias

Opções terciárias

» **azitromicina**: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias

OU

» **claritromicina**: 250-500 mg por via oral a cada 12 horas por 7 dias

» A ausência de melhora em 48 a 72 horas em um paciente tratado com terapêutica antimicrobiana sugere que a terapia inicial não foi adequada. Isso está geralmente relacionado à infecção com um organismo resistente a antibióticos betalactâmicos (*Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* resistente ao medicamento), indicando, assim, a necessidade de medicamentos betalactâmicos sensíveis, como amoxicilina/ácido clavulânico e cefalosporina.

» Tanto azitromicina quanto claritromicina podem ser usadas como alternativa em pacientes alérgicos à penicilina. No entanto, isolados pneumocócicos resistentes talvez não respondam a essa terapia.^[136]

Agudo

» Amoxicilina e cefalosporinas são consideradas seguras em gestantes.

crianças

crianças

1a

antipiréticos/analgésicos

Opções primárias

» **paracetamol**: 10-15 mg/kg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 75 mg/kg/dia

OU

» **ibuprofeno**: 5-10 mg/kg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 30 mg/kg/dia

» Antipiréticos/analgésicos são recomendados para alívio dos sintomas de cefaleia, febre e mialgia.

» O ibuprofeno possui um risco maior de efeitos adversos possivelmente graves em comparação ao paracetamol.

» A aspirina não deve ser administrada em crianças com menos de 16 anos de idade devido ao risco de síndrome de Reye.

■ **doença complicada ou em alto risco de complicações: manifestando-se em ≤48 horas após os primeiros sintomas**

adjunto

terapia antiviral

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oseltamivir**: bebês prematuros: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; crianças <1 ano de idade: 3 mg/kg por via oral duas vezes ao dia; crianças ≥1 ano de idade e peso corporal ≤15 kg: 30 mg por via oral duas vezes ao dia; 15-23 kg: 45 mg por via oral duas vezes ao dia; 23-40 kg: 60 mg por via oral duas vezes ao dia; >40 kg: 75 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **zanamivir**: crianças ≥7 anos de idade: 10 mg (duas inalações) duas vezes ao dia

OU

» **peramivir**: crianças ≥2 anos de idade: 12 mg/kg por via intravenosa em dose única, máximo de 600 mg/dose

Agudo

» Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam que o tratamento antiviral seja administrado assim que possível aos pacientes com gripe (influenza) confirmada ou suspeita que apresentam doença grave, complicada ou progressiva ou que precisam de hospitalização, bem como aos pacientes que apresentam um risco maior de complicações.^{[109] [110] [111]} Embora os inibidores da neuraminidase sejam aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA para doença aguda não complicada, as diretrizes tendem a recomendar esses medicamentos para doença não complicada, bem como para aqueles com risco de complicações. As diretrizes locais podem variar e devem ser consultadas.^[112]

» Os benefícios do tratamento são maiores quando os medicamentos são iniciados nas primeiras 24 a 30 horas após o início dos sintomas.^{[126] [128] [129] [130]}

» Devido ao surgimento de isolados virais resistentes, o CDC atualmente recomenda que somente os inibidores da neuraminidase (ou seja, oseltamivir ou zanamivir) e não os inibidores de M2 (ou seja, amantadina ou rimantadina) sejam usados quando o tratamento para o vírus da influenza sazonal for indicado.^{[109] [126] [135]}

» Oseltamivir e zanamivir devem ser administrados em até 2 dias após o início dos sintomas e administrados por 5 dias para essa indicação. O peramivir pode ser administrado em crianças com idade de 2 anos ou mais que estiveram sintomáticas por não mais que 2 dias.^{[109] [110]} O peramivir pode ser recomendado àqueles que não podem tomar inibidores da neuraminidase por via oral ou inalatória.

» Os antivirais não substituem a vacina para o vírus da influenza sazonal.

» Crianças <1 ano com sintomas de influenza sazonal devem ser tratadas com oseltamivir.^[110]

■ **com superinfecção bacteriana de origem desconhecida: excluindo otite média ou *Staphylococcus aureus***

mais

antibioticoterapia de amplo espectro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ceftriaxona:** 50-75 mg/kg/dia por via intravenosa

Agudo

■ **suspeita ou superinfecção conhecida por *Staphylococcus aureus*: excluindo otite média**

mais

» Os antibióticos devem ser reservados para certas complicações da gripe aguda, como pneumonia bacteriana ou sinusite.

» A escolha dos antibióticos deve ser orientada pela coloração de Gram e cultura, ou fornecer antibióticos empíricos eficazes contra os patógenos bacterianos mais comuns após o influenza, como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae*.^[132] O tratamento pode ser instituído como ambulatorial se o paciente não apresentar desconforto respiratório e estiver hemodinamicamente estável. No entanto, o monitoramento e acompanhamento minucioso é necessário para avaliar se o paciente precisa de internação para cuidados hospitalares.

» O ciclo de tratamento geralmente é de 7 a 14 dias.

oxacilina, nafcilina ou vancomicina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **oxacilina**: 100-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas, máximo de 12 g/dia

OU

» **nafcilina**: 50-200 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 4-6 horas, máximo de 12 g/dia

OU

» **vancomicina**: 10-15 mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas, máximo de 2000 mg/dia

» A cobertura antiestafilocócica deverá ser incluída quando o *Staphylococcus aureus* for a fonte suspeita de infecção. Deve-se suspeitar de infecção por *S aureus* em pacientes com gripe e pneumonia sobreposta na radiografia torácica.

» Se a infecção por *S aureus* for confirmada, a antibioticoterapia de amplo espectro deverá ser interrompida e o tratamento continuado com oxacilina ou nafcilina.

» Se for confirmada infecção por MRSA, a antibioticoterapia de amplo espectro deve ser

Agudo

■ com otite média

mais

interrompida e apenas a vancomicina deve ser mantida.

antibioticoterapia de amplo espectro

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **amoxicilina**: 80-100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas por 10 dias

OU

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: >3 meses de idade: 80-100 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas por 10 dias
A dose se refere ao componente amoxicilina.

Opções secundárias

» **cefdinir**: >6 meses de idade: 14 mg/kg/dia por via oral por 10 dias

OU

» **cefuroxima**: 30 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas por 10 dias

Opções terciárias

» **azitromicina**: >6 meses de idade: 10 mg/kg/dia por via oral no primeiro dia, seguidos por 5 mg/kg/dia por 4 dias; ou 10 mg/kg/dia por via oral por 3 dias; ou 30 mg/kg/dia por via oral em dose única

OU

» **claritromicina**: >6 meses de idade: 15 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 12 horas por 10 dias

» Mais de 80% das crianças com otite média aguda pneumocócica responderão ao tratamento de amoxicilina em alta dose.^[137]

» A ausência de melhora em 48 a 72 horas em um paciente tratado com terapêutica antimicrobiana sugere que a terapia inicial não foi adequada. Isso está geralmente relacionado à infecção com um organismo resistente a antibióticos betalactâmicos (*Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*)

Agudo

resistente ao medicamento), indicando, assim, a necessidade de medicamentos betalactâmicos sensíveis, como amoxicilina/ácido clavulânico e cefalosporina.

» Azitromicina ou claritromicina podem ser usadas como alternativa em pacientes alérgicos à penicilina. No entanto, isolados pneumocócicos resistentes talvez não respondam a essa terapia.^[136]

Novidades

Baloxivir marboxil

O baloxivir é um novo agente antiviral oral que inibe a replicação do vírus da influenza ao inibir a endonuclease dependente de cap. Ele foi aprovado no Japão em fevereiro de 2018 para o tratamento da infecção por influenza A ou B. Em outubro de 2018, a Food and Drug Administration dos EUA aprovou o baloxavir marboxil como tratamento oral de dose única para influenza aguda e descomplicada em indivíduos a partir de 12 anos de idade sintomáticos há, no máximo, 48 horas. Em um ensaio randomizado de fase III com pacientes de 12 a 64 anos com influenza descomplicada (na temporada 2016-2017), uma única dose de baloxavir reduziu o tempo médio até o alívio dos sintomas em comparação ao placebo (54 versus 80 horas) e foi similar ao oseltamivir. O baloxavir foi associado a maiores reduções na carga viral um dia após o início do esquema comparado ao placebo e ao oseltamivir.[138]

Zanamivir intravenoso

Em março de 2019, o European Medicine Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou a aprovação de uma formulação intravenosa de zanamivir para o tratamento de gripe (influenza) complicada e com risco de vida em crianças com idade ≥ 6 meses e adultos. A indicação é para pacientes nos quais outros tratamentos para gripe (influenza), incluindo a formulação por via inalatória de zanamivir, são inadequados e/ou o vírus influenza do paciente é conhecido ou suspeito de ser resistente a outros tratamentos.[139]

Tecnologia livre de agulhas

A administração de vacina contra gripe (influenza) por meio de uma injeção de jato livre de agulhas pode evitar o problema de fobia de agulhas e o risco de lesão por picada de agulha.[140]

Terapia antiviral combinada

Combinar 2 antivirais que agem nos diferentes aspectos do ciclo de vida viral pode oferecer benefícios em relação à monoterapia, embora as opções sejam limitadas pelo baixo número de antivirais disponíveis.[141] Estudos em camundongos demonstraram sinergia terapêutica quando o oseltamivir é combinado com amantadina[142] ou com favipiravir.[143] Um estudo in vitro sugere que a terapia combinada de amantadina e oseltamivir pode reduzir o surgimento de vírus da gripe (influenza) A resistentes a medicamentos.[144] No entanto, deve-se ter cuidado, pois um estudo de oseltamivir-zanamivir combinados mostrou que a combinação é menos efetiva que o oseltamivir isoladamente.[145]

Proteína recombinante de fusão da sialidase DAS181

Sendo desenvolvido atualmente, esse agente é direcionado às células respiratórias do hospedeiro e não ao próprio vírus influenza, especificamente, ao receptor do ácido siálico usado pelo vírus influenza para se ligar ao epitélio das vias aéreas.[141] DAS181 é uma proteína de fusão da sialidase que consiste no domínio catalítico da sialidase do *Actinomyces viscosus* ligado a uma sequência de ancoragem da superfície da célula. A proteína de fusão por via inalatória remove os receptores para a ligação do vírus da influenza ao epitélio respiratório. Estudos feitos até hoje demonstraram a efetividade in vitro contra os vírus da influenza A e B,[107] e a efetividade in vitro e in vivo contra vírus parainfluenza humanos.[146]

Cianovirina-N

A cianovirina-N é uma proteína que interage com a proteína da superfície celular hemaglutinina tanto do vírus da influenza A quanto B in vitro.[126] Ela confere propriedades antivirais bloqueando a entrada viral,[141] mas problemas com relação à imunogenicidade e citotoxicidade vêm prejudicando o desenvolvimento adicional. Um estudo inicial com uma nova cianovirina-N peguillada derivativa alcançou, no entanto, resultados positivos.[147]

Ácidos ribonucleicos (RNAs) de interferência curtos

Embora atualmente só tenham sido estudados em camundongos, os RNAs de interferência curtos que são específicos para regiões conservadas do gene reduziram a replicação viral quando administrados por via intravenosa. Mais recentemente, foi demonstrado que a interferência do RNA inibe a infecção por vírus da gripe (influenza) em cooperação com gamainterferona.[148]

Favipiravir

Uma pirazina substituída que inibe o RNA polimerase do vírus.[141] Estudos in vitro e in vivo mostraram inibição da replicação viral e atividade contra vírus resistentes a amantadinas e a inibidores da neuraminidase. O favipiravir bloqueia a replicação de diversas cepas do vírus da gripe (influenza), incluindo o vírus aviário H7N9.[149] Além disso, é ativo contra vários arena, bunia, flavi, alfa, picorna e norovírus.

Viramidina

Um pró-fármaco da ribavirina, a viramidina tem como alvo a enzima celular IMP desidrogenase, que está envolvida na síntese do RNA viral.[141] É ativa contra os vírus da gripe (influenza) A H5N1 e sazonais,[150] e pode ser administrada por via intravenosa, oral ou por aerossol.

Vacina de ácido desoxirribonucleico (DNA)

Uma vacina de DNA trivalente foi desenvolvida com três plasmídeos expressando hemaglutinina de diferentes cepas de vírus da influenza sazonal. Ela mostrou proteção contra a gripe e tem um bom perfil de segurança.[151] Em um ensaio clínico de fase I, vacinas de DNA H5 monovalentes adjuvantes foram bem toleradas e induziram índices de resposta de inibição da hemaglutinação similares àquele de vacinas H5 inativadas baseadas em proteína.[152] Os resultados sugerem que as vacinas de DNA adjuvantes com produção rápida de vacina poderiam ser úteis para o controle pandêmico.

VIS410

O VIS410 é um anticorpo monoclonal que foi desenhado para agir contra todas as cepas conhecidas da influenza A. Ele é direcionado contra um epítipo específico na hemaglutinina, uma proteína de superfície usada para entrada e ligação celular, e é criado para pôr fim ao ciclo de replicação do vírus influenza. Ele está sendo desenvolvido para tratar pacientes hospitalizados com influenza A e está atualmente em ensaios clínicos de fase 2.

Recomendações

Monitoramento

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) rastreiam e registram isolados de vírus da influenza sazonal por todo o mundo para monitorar a atividade da doença e prognosticar os componentes apropriados da vacina anual para influenza sazonal. Essas informações podem ajudar os médicos a rastrear qualquer surto, epidemia ou pandemia para preparar melhor a comunidade. Essas informações são atualizadas semanalmente durante a estação da gripe.

[CDC: [FluView: weekly influenza surveillance report](#)]

Instruções ao paciente

Oriente os pacientes com influenza a evitar contato próximo com indivíduos não infectados para evitar a transmissão de secreções respiratórias limitando, assim, a disseminação do vírus na comunidade.

Conscientize os pacientes de que a vacina para influenza sazonal é uma vacina anual cujos componentes refletem as cepas previstas para aquela estação. Assim, ela deve ser administrada a cada estação.

Os pacientes também devem estar cientes sobre produtos de venda livre fraudulentos e não aprovados que reivindicam prevenir ou curar a gripe (influenza). A Food and Drug Administration dos EUA alertou os consumidores de que, embora haja produtos de venda livre legais disponíveis para reduzir os sintomas de influenza, não existem medicamentos de venda livre comercializados legalmente disponíveis para a prevenção e a cura de influenza.[164]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pneumonia bacteriana	curto prazo	alta
<p>Ocorre mais comumente em populações de alto risco, como as com afecções clínicas crônicas, e está relacionada a 25% de todas as mortes por gripe.[5] Estima-se que 11.5% das infecções do trato respiratório inferior (ITRI) sejam causadas por influenza sazonal. Adultos com mais de 70 anos são particularmente suscetíveis a ITRIs por influenza.[154]</p> <p>Os organismos mais comumente envolvidos são <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Haemophilus influenzae</i>.[132]</p> <p>Tratar com antibióticos que fornecem cobertura contra esses organismos bacterianos ou conforme indicado pelos resultados da cultura.</p> <p>A radiografia torácica vai revelar infiltrados típicos.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pneumonia viral	curto prazo	baixa
<p>A pneumonia por influenza primária ocorre quando a infecção pelo vírus influenza envolve diretamente o tecido pulmonar. Estima-se que 11.5% das infecções do trato respiratório inferior (ITRI) sejam causadas por influenza sazonal. Adultos com mais de 70 anos são particularmente suscetíveis a ITRIs por gripe (influenza), o que causou uma estimativa de 9,459,000 hospitalizações e 145,000 mortes em todo o mundo em 2017.[154]</p> <p>Deve-se suspeitar quando os sintomas persistirem e aumentarem em vez de remitirem em um paciente com gripe aguda.</p> <p>Febre alta, dispneia e até evolução para cianose podem ser observadas.[4]</p> <p>Ocorre mais comumente em populações de alto risco, como as com afecções clínicas crônicas.</p>		
otite média	curto prazo	baixa
<p>Complica a evolução da gripe em 10% a 50% das crianças.[155] O tratamento com oseltamivir reduz a incidência de novas infecções de otite média aguda em crianças.[156]</p> <p>A etiologia é uma superinfecção bacteriana mais comumente associada a <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> ou <i>Moraxella catarrhalis</i>. [157] O tratamento empírico é baseado na cobertura desses organismos.</p>		
rabdomiólise/miosite	curto prazo	baixa
<p>Relatada mais frequentemente em crianças, a miosite geralmente se apresenta com músculos doloridos das pernas.</p> <p>A patogênese não é bem entendida; no entanto, a presença do vírus influenza nos músculos afetados foi observada.[158]</p> <p>Caracteriza-se por níveis elevados de creatina fosfoquinase sérica e, possivelmente, mioglobínúria com insuficiência renal.[159] [160]</p>		
encefalite	curto prazo	baixa
<p>Um estudo de coorte retrospectivo de 842 crianças nos EUA com gripe confirmada por laboratório entre os anos 2000 e 2004 observou que a incidência de complicações neurológicas era de 4 casos por 100,000 pessoas-anos.[155]</p> <p>As complicações neurológicas foram mais frequentes nas idades de 6 meses a 4 anos em crianças com doença neurológica ou neuromuscular subjacente.</p> <p>A encefalite ocorre quando o vírus entra no sistema nervoso central (SNC). Como as anormalidades na função cerebral são comuns na encefalite, monitorar o estado mental alterado, deficits motores ou sensitivos, comportamento alterado e alterações da personalidade e distúrbios da fala ou do movimento.</p> <p>O tratamento é de suporte.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
mielite transversa	curto prazo	baixa
<p>É uma lesão na medula espinhal segmentar causada por inflamação aguda. A inflamação é geralmente bilateral, produzindo fraqueza e distúrbios sensitivos abaixo do nível da lesão.</p> <p>A ressonância nuclear magnética (RNM) da medula espinhal mostra uma anormalidade no sinal realçado com gadolínio no(s) segmento(s) afetado(s).</p> <p>Os pacientes são geralmente tratados com corticosteroides parenterais.^[161]</p>		
meningite asséptica	curto prazo	baixa
<p>Pacientes com meningite podem se sentir desconfortáveis, letárgicos e/ou distraídos por cefaleia, mas a função cerebral permanece normal.</p> <p>O tratamento é de suporte.</p> <p>Um estudo de coorte retrospectivo de 842 crianças nos EUA com gripe confirmada por laboratório entre os anos 2000 e 2004 observou que a incidência de complicações neurológicas era de 4 casos por 100,000 pessoas-anos.^[155] As complicações neurológicas foram mais frequentes nas idades de 6 meses a 4 anos em crianças com doença neurológica ou neuromuscular subjacente.</p>		
Síndrome de Guillain-Barré (GBS)	curto prazo	baixa
<p>Uma condição heterogênea com várias formas variantes. Mais frequentemente, a GBS se apresenta como uma doença paralisante aguda provocada por uma infecção precedente.</p> <p>As principais características clínicas da GBS são fraqueza muscular bastante simétrica e progressiva acompanhada de ausência ou diminuição dos reflexos tendinosos profundos.</p> <p>O tratamento é principalmente de suporte, embora agentes modificadores de doença, como corticosteroides e infusões de imunoglobulina, tenham sido usados.^[162]</p>		
síndrome do choque tóxico	curto prazo	baixa
<p>A síndrome do choque tóxico, associada à infecção por <i>Staphylococcus aureus</i> e gripe aguda, foi descrita após infecções por influenza A e B em relatos de caso.^[163]</p>		
encefalopatia pós-influenza	longo prazo	baixa
<p>Um estudo de coorte retrospectivo de 842 crianças nos EUA com gripe confirmada por laboratório entre os anos 2000 e 2004 observou que a incidência de complicações neurológicas era de 4 casos por 100,000 pessoas-anos.^[155]</p> <p>As complicações neurológicas foram mais frequentes nas idades de 6 meses a 4 anos em crianças com doença neurológica ou neuromuscular subjacente.</p> <p>Monitorar o estado mental alterado, déficits motores ou sensitivos, comportamento alterado e alterações da personalidade e distúrbios da fala ou movimento.</p>		

Prognóstico

Infecção por influenza sazonal não complicada

A influenza sazonal é geralmente uma doença respiratória aguda autolimitada que recorre a cada inverno, já que surgem cepas diferentes. Vacinas anuais contra gripe (influenza) estão disponíveis para imunizar contra 3 cepas que devem passar por uma comunidade.^[153] Se for contraída influenza sazonal, a instituição de antivirais em até 36 a 48 horas após o início dos sintomas vai reduzir o tempo da doença em 1 a 2 dias e diminuir as complicações do trato respiratório inferior.^[126]

Influenza sazonal complicada: pneumonia viral

Pacientes considerados de risco elevado para influenza sazonal podem desenvolver uma complicação do trato respiratório inferior pela pneumonia viral. Isso pode exigir cuidados de suporte mais agressivos ou hospitalização.

Influenza sazonal complicada: pneumonia bacteriana

Pacientes com melhora inicial da doença respiratória seguida recorrência de febre e tosse com expectoração produtiva podem apresentar pneumonia bacteriana complicando a infecção por influenza sazonal. Isso pode exigir cuidados de suporte mais agressivos, antibioticoterapia apropriada e/ou hospitalização.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza

Publicado por: Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2018

Influenza signs and symptoms and the role of laboratory diagnostics

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2016

Pandemic influenza guidance for corporations

Publicado por: American College of Occupational and Environmental Medicine

Última publicação em:
2010

Diretrizes de tratamento

Europa

Flu vaccination: increasing uptake

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Influenza: the green book, chapter 19

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2018

Immunisation guidelines for Ireland: chapter 11 influenza

Publicado por: Health Service Executive, Ireland

Última publicação em:
2017

Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2009

Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

Internacional

Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2018

América do Norte

Recommended adult immunization schedule for ages 19 years or older, United States, 2019

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2019

Recommended child and adolescent immunization schedule for ages 18 years or younger, United States, 2019

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2019

Influenza antiviral medications: summary for clinicians

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2018-19 influenza season

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2019

Guidance for the prevention and control of influenza in the peri- and postpartum settings

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Prevention strategies for seasonal influenza in healthcare settings

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018-2019

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação em:
2018

América do Norte

A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology

Publicado por: Infectious Diseases Society of America; American Society for Microbiology

Última publicação em: 2018

Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em: 2011

Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza

Publicado por: Infectious Diseases Society of America

Última publicação em: 2018

Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2017–2018

Publicado por: Government of Canada

Última publicação em: 2018

Update: ACIP recommendations for the use of quadrivalent live attenuated influenza vaccine (LAIV4) — United States, 2018–19 influenza season

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em: 2018

Africa

Influenza guideline for South Africa: update 2008

Publicado por: South African Thoracic Society

Última publicação em: 2008

Recursos online

1. [CDC: FluView: weekly influenza surveillance report](#) (*external link*)
2. [CDC: Influenza \(Flu\)](#) (*external link*)
3. [CDC: influenza symptoms and the role of laboratory diagnostics](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Eficácia da vacina em adultos saudáveis: existem evidências de alta qualidade de que a vacinação em adultos saudáveis com vacinas de vírus influenza vivo atenuado ou inativado é altamente eficaz na prevenção da infecção.[\[61\]](#) [\[62\]](#) [\[63\]](#) [\[64\]](#) [\[65\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Principais fatores de diagnóstico em crianças: existem evidências de baixa qualidade de que febre e tosse são preditivos de influenza sazonal em crianças. Em estudos conduzidos entre crianças de 5 a 12 anos, o valor preditivo positivo de febre e tosse juntas para um diagnóstico de gripe foi de 71% a 83%, em comparação a 64% entre crianças com <5 anos de idade.[\[90\]](#) Em um estudo amplo de vigilância baseado em população no qual todas as crianças com febre ou sintomas de infecção do trato respiratório aguda foram testadas para gripe, relatou-se que 70% das crianças hospitalizadas com <6 meses de idade com gripe confirmada por laboratório apresentavam febre e tosse, em comparação a 91% das crianças hospitalizadas de 6 meses a 5 anos de idade.[\[90\]](#)
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
3. Prevenção dos sintomas: há evidências de alta qualidade de que zanamivir inalado por via oral é mais eficaz que placebo na prevenção de sintomas de influenza, mas não de doença similar a influenza. Além disso, em uma metanálise de 29 ensaios clínicos randomizados e controlados de tratamento, as razões de riscos para o tempo para alívio de sintomas de influenza foram 1.33 e 1.30 para oseltamivir e zanamivir, respectivamente, contanto que o tratamento tenha sido iniciado em até 48 horas após o início dos sintomas.[\[134\]](#) As evidências de ensaios clínicos randomizados e controlados dão suporte constante à perspectiva de que oseltamivir e zanamivir são clinicamente eficazes para o tratamento e a prevenção de influenza.[\[129\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza (Flu). April 2018. [Texto completo](#)
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 influenza season. MMWR Recomm Rep 2018;67(No. RR-3):1–20. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

- Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, et al. Transmission of influenza A in human beings. Lancet Infect Dis. 2007;7:257-265. [Resumo](#)
- Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Influenza virus infections in infants. Pediatr Infect Dis J. 1997;16:1065-1068. [Resumo](#)
- Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. J Pediatr. 2000;137:856-864. [Resumo](#)
- Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, et al. Asian influenza A in Boston, 1957-1958. Arch Intern Med. 1959;103:515-531. [Resumo](#)
- Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. Vaccine. 1999;17(suppl 1):S3-S10. [Resumo](#)
- Fukuda K, Kieny MP. Different approaches to influenza vaccination. N Engl J Med. 2006;355:2586-2587. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Nicholson K, Wood JM, Zambon M, et al. Influenza. Lancet. 2003;362:1733-1745. [Resumo](#)
- Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective - Emergence of influenza A (H1N1) viruses. N Engl J Med. 2009;361:279-285. [Resumo](#)
- Australian Government Department of Health. Australian Influenza Surveillance Report. No. 12, 2017. October 2017 [Texto completo](#)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reconstruction of the 1918 influenza pandemic virus. July 2014. <http://www.cdc.gov/> (last accessed 9 March 2017). [Texto completo](#)
- Stephenson I, Zambon M. The epidemiology of influenza. Occup Med (Lond). 2002;52:241-247. [Resumo](#)
- Klimov A, Rocha E, Hayden FG, et al. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenzae A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. J Infect Dis. 1995;172:1352-1355. [Resumo](#)

13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:1057-1062. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Kostova D, Reed C, Finelli L, et al. Influenza illness and hospitalizations averted by influenza vaccination in the United States, 2005-2011. *PLoS One*. 2013;8:e66312. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza (Flu). April 2018. [Texto completo](#)
16. Wilkinson K, Wei Y, Sz wajcer A, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 May 15;35(21):2775-2780. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994;272:1661-1665. [Resumo](#)
18. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet*. 2005;366:1165-1174. [Resumo](#)
19. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018-2019. *Pediatrics*. 2018 Oct;142(4). [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Hutchinson AF, Ghimire AK, Thompson MA, et al. A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2007;101:2472-2481. [Resumo](#)
21. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 26;6:CD002733. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2017 May 3;17(1):79. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:1322-1332. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for vaccinating kidney dialysis patients and patients with chronic kidney disease. December 2012. www.cdc.gov/ (last accessed 9 March 2017). [Texto completo](#)
25. Hak E, Nordin J, Wei F, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis*. 2002;35:370-377. [Resumo](#)
26. Orzeck EA, Shi N, Blumentals WA. Oseltamivir and the risk of influenza-related complications and hospitalizations in patients with diabetes. *Clin Ther*. 2007;29:2246-2255. [Resumo](#)
27. Mehta SR, Afenyi-Annan A, Byrns PJ, et al. Opportunities to improve outcomes in sickle cell disease. *Am Fam Physician*. 2006;74:303-310. [Resumo](#)

28. Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:222-242. [Resumo](#)
29. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis from a public health policy perspective. *PLoS One*. 2011;6:e29249. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. McKittrick N, Frank I, Jacobson JM, et al. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons: a single-center, parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158:19-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al.; Maternal Flu Trial (Matflu) Team. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med*. 2014;371:918-931. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Kumar D, Campbell P, Hoschler K, et al. Randomized controlled trial of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100:662-669. [Resumo](#)
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza. Feb 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza vaccination in pregnancy: practices among obstetrician-gynecologists - United States, 2003-04 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1050-1052. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Nunes MC, Aqil AR, Omer SB, Madhi SA. The effects of influenza vaccination during pregnancy on birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2016 Sep;33(11):1104-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Influenza vaccination during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 732. *Obstet Gynecol* 2018;131:e109-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Polyzos KA, Konstantelias AA, Pitsa CE, et al. Maternal influenza vaccination and risk for congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;126:1075-1084. [Resumo](#)
38. Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Bernstein HH, Starke JR; American Academy of Pediatrics; et al. Policy statement - recommendation for mandatory influenza immunization of all health care personnel. *Pediatrics*. 2010;126:809-815. [Resumo](#)
40. Lorenc T, Marshall D, Wright K, et al. Seasonal influenza vaccination of healthcare workers: systematic review of qualitative evidence. *BMC Health Serv Res*. 2017 Nov 15;17(1):732. [Texto completo](#) [Resumo](#)

41. Ng AN, Lai CK. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2011;79:279-286. [Resumo](#)
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention strategies for seasonal influenza in healthcare settings. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
43. Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infect Dis.* 2010;10:71. [Resumo](#)
44. Beyer WE, Nauta JJ, Palache AM, et al. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Vaccine.* 2011;29:5785-5792. [Resumo](#)
45. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2:CD001269. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2:CD008983. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2:CD004879. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2:CD004876. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, et al. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect.* 2017 Nov;75(5):381-394. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 15;65(8):1388-1395. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(No. RR-3):1–20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Englund JA, Walter E, Black S, et al. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:105-110. [Resumo](#)
53. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018-2019. *Pediatrics.* 2018 Oct;142(4). [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Feb 8;68(5):112-114. [Texto completo](#) [Resumo](#)

55. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Infant hospitalizations and mortality after maternal vaccination. *Pediatrics*. 2018 Feb 20. pii: e20173310. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, et al; PREVENT Workgroup. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated hospitalizations during pregnancy: a multi-country retrospective test negative design study, 2010-2016. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 11. [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
58. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:25-43. [Resumo](#)
59. Centers for Disease Control and Prevention. Cell-based flu vaccines. Oct 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
60. European Medicines Agency. Flucelvax tetra. Oct 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
61. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*. 1999;281:908-913. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1655-1663. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:137-144. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, et al. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis*. 1994;169:68-76. [Resumo](#)
65. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med*. 2006;355:2513-2522. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. DiazGranados CA, Denis M, Plotkin S. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials. *Vaccine*. 2012;31:49-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Manzoli L, Ioannidis JP, Flacco ME, et al. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:851-862. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36-44. [Resumo](#)

69. Monto AS, Rotthoff J, Teich E, et al. Detection and control of outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. Clin Infect Dis. 2004;39:459-464. [Resumo](#)
70. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med. 2007;357:1373-1381. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. De Villiers PJ, Steele AD, Hiemstra LA, et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. Vaccine. 2009;28:228-234. [Resumo](#)
72. Armstrong BG, Mangtani P, Fletcher A, et al. Effect of influenza vaccination on excess deaths occurring during periods of high circulation of influenza: cohort study in elderly people. BMJ. 2004;329:660. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Cools HJ, Gussekloo J, Remmerswaal JE, et al. Benefits of increasing the dose of influenza vaccine in residents of long-term care facilities: a randomized placebo-controlled trial. J Med Virol. 2009;81:908-914. [Resumo](#)
74. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. N Engl J Med. 2014;371:635-645. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Nace DA, Lin CJ, Ross TM, et al. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. J Infect Dis. 2015;211:1915-1924. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, et al. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. Lancet Infect Dis. 2010;10:643-651. [Resumo](#)
77. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. N Engl J Med. 1998;339:1797-1802. [Resumo](#)
78. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza signs and symptoms and the role of laboratory diagnostics. October 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
79. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, et al. Does this patient have influenza? JAMA. 2005;293:987-997. [Resumo](#)
80. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, et al. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. J Clin Invest. 1998;101:643-649. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med. 2000;160:3243-3247. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, et al. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. BMJ. 1997;315:1060-1064. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Vesikari T, Beran J, Durviaux S, et al. Use of real-time polymerase chain reaction (rtPCR) as a diagnostic tool for influenza infection in a vaccine efficacy trial. J Clin Virol. 2012;53:22-28. [Resumo](#)

84. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis*. 2003;36:299-305. [Resumo](#)
85. Glezen WP. Influenza viruses. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al., eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004:2252-2269.
86. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, et al. The predictive value of influenza symptomatology in elderly people. *Fam Pract*. 1998;15:16-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Walsh EE, Cox C, Falsey AR. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1498-1503. [Resumo](#)
88. Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, et al. Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine. *Clin Infect Dis*. 2003;36:169-174. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis*. 2006;43:564-568. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1-43. [Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:906.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 31;67(6):e1-e94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 19;167(6):394-409. [Resumo](#)
93. Bruning AHL, Leeflang MMG, Vos JMBW, et al. Rapid tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 15;65(6):1026-1032. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Petrozzino JJ, Smith C, Atkinson MJ. Rapid diagnostic testing for seasonal influenza: an evidence-based review and comparison with unaided clinical diagnosis. *J Emerg Med*. 2010;39:476-490. [Resumo](#)
95. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1994;18:501-513. [Resumo](#)
96. Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999 Oct 20;282(15):1440-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Wald TG, Miller BA, Shult P, et al. Can respiratory syncytial virus and influenza A be distinguished clinically in institutionalized older persons? *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:170-174. [Resumo](#)

98. Rose EB, Wheatley A, Langley G, et al. Respiratory syncytial virus seasonality - United States, 2014-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Jan 19;67(2):71-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed. *Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:561.
100. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344:1917-1928. [Resumo](#)
101. Wendt CH, Hertz MI. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect*. 1995;10:224-231. [Resumo](#)
102. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr*. 1986;108:635-646. [Resumo](#)
103. Frank AL, Couch RB, Griffis CA, et al. Comparison of different tissue cultures for isolation and quantitation of influenza and parainfluenza viruses. *J Clin Microbiol*. 1979;10:32-36. [Resumo](#)
104. Ray CG, Minnich LL. Efficiency of immunofluorescence for rapid detection of common respiratory viruses. *J Clin Microbiol*. 1987;25:355-357. [Resumo](#)
105. Osiowy C. Direct detection of respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and adenovirus in clinical respiratory specimens by a multiplex reverse transcription-PCR assay. *J Clin Microbiol*. 1998;36:3149-3154. [Resumo](#)
106. World Health Organization. Who is more at risk of severe illness? What about other risks? February 2010. <http://www.who.int> (last accessed 9 March 2017). [Texto completo](#)
107. Fox JP, Cooney MK, Hall CE, et al. Influenza virus infection in Seattle families, 1975-1979. II. Pattern of infection in invaded households and relation of age and prior antibody to occurrence of infection and related illness. *Am J Epidemiol*. 1982;116:228-242. [Resumo](#)
108. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. *Infect Dis Clin North Am*. 1998;12:27-38. [Resumo](#)
109. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
110. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2018 Dec 19.[Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Public Health England. Influenza: treatment and prophylaxis using anti-viral agents. October 2017. [Texto completo](#)

113. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b5106. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3172. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Doll MK, Winters N, Boikos C, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Nov 1;72(11):2990-3007. [Resumo](#)
116. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2017 May 15;64(10):1328-1334. [Resumo](#)
117. Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *J Infect*. 2011;62:14-25. [Resumo](#)
118. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD008965. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, et al. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2547. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2545. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ*. 2009;339:b5387. [Erratum in: *BMJ*. 2010;340:c406.] [Resumo](#)
122. Doshi P. Neuraminidase inhibitors - the story behind the Cochrane review. *BMJ*. 2009;339:b5164. [Resumo](#)
123. Jefferson T, Doshi P, Thompson M, et al. Ensuring safe and effective drugs: who can do what it takes? *BMJ*. 2011;342:c7258. [Resumo](#)
124. Uyeki T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). *N Engl J Med*. 2009;361:e110. [Resumo](#)
125. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385:1729-1737. [Resumo](#)
126. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet*. 2006;367:303-313. [Resumo](#)

127. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(1):CD002744. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ.* 2003;168:49-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;326:1235. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2010;51:887-894. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. National Institute for Health and Care Excellence. Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. September 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA158/> (last accessed 9 March 2017). [Texto completo](#)
132. Schwarzmans SW, Adler JL, Sullivan RJ Jr, et al. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med.* 1971;127:1037-1041. [Resumo](#)
133. Azuma A, Kudoh S, Nakashima M, et al. Antipyretic and analgesic effects of zaltoprofen for the treatment of acute upper respiratory tract infection: verification of a noninferiority hypothesis using loxoprofen sodium. *Pharmacology.* 2011;87:204-213. [Resumo](#)
134. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD001269. [Resumo](#)
135. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet.* 2005;366:1175-1181. [Resumo](#)
136. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance - a report from the Drug-resistant Streptococcus Pneumoniae Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(suppl 1):1-9. [Resumo](#)
137. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;113:1451-1465. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med.* 2018 Sep 6;379(10):913-923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197. PubMed PMID: 30184455. [Resumo](#)
139. European Medicines Agency. Dectova - opinion. Mar 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
140. McAllister L, Anderson J, Werth K, et al. Needle-free jet injection for administration of influenza vaccine: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384:674-681. [Resumo](#)

141. Moscona A. Medical management of influenza infection. *Annu Rev Med.* 2008;59:397-413. [Resumo](#)
142. Ilyushina NA, Hoffmann E, Salomon R, et al. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. *Antivir Ther.* 2007;12:363-370. [Resumo](#)
143. Smee DF, Hurst BL, Wong MH, et al. Effects of the combination of favipiravir (T-705) and oseltamivir on influenza A virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:126-133. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Ilyushina NA, Bovin NV, Webster RG, et al. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res.* 2006;70:121-131. [Resumo](#)
145. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2010;7:e1000362. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Moscona A, Porotto M, Palmer S, et al. A recombinant sialidase fusion protein effectively inhibits human parainfluenza viral infection in vitro and in vivo. *J Infect Dis.* 2010;202:234-241. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. Wu C, Chen W, Chen J, H. Preparation of monoPEGylated Cyanovirin-N's derivative and its anti-influenza A virus bioactivity in vitro and in vivo. *J Biochem.* 2015;157:539-548. [Resumo](#)
148. Švančarová P, Svetlíková D, Betáková T. Induction of interferon lambda in influenza A virus infected cells treated with shRNAs against M1 transcript. *Acta Virol.* 2015;59:148-155. [Resumo](#)
149. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100:446-454. [Texto completo](#) [Resumo](#)
150. Beigel J, Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Res.* 2008;78:91-102. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. Jones S, Evans K, McElwaine-Johnn H, et al. DNA vaccination protects against an influenza challenge in a double-blind randomised placebo-controlled phase 1b clinical trial. *Vaccine.* 2009;27:2506-2512. [Resumo](#)
152. Smith LR, Wloch MK, Ye M, et al. Phase 1 clinical trials of the safety and immunogenicity of adjuvanted plasmid DNA vaccines encoding influenza A virus H5 hemagglutinin. *Vaccine.* 2010;28:2565-2572. [Resumo](#)
153. Influenza Vaccine 2007-2008. *Med Lett Drugs Ther.* 2007;49:81. [Resumo](#)
154. GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2018 Dec 12;7(1):69-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
155. Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, et al. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr.* 2007;150:306-310. [Resumo](#)

156. Winther B, Block SL, Reisinger K, et al. Impact of oseltamivir treatment on the incidence and course of acute otitis media in children with influenza. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:684-688. [Resumo](#)
157. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:824-828. [Resumo](#)
158. Gamboa ET, Eastwood AB, Hays AP, et al. Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology*. 1979;29:1323-1335. [Resumo](#)
159. Dell KM, Schulman SL. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:363-365. [Resumo](#)
160. Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, et al. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics*. 1976;57:255-258. [Resumo](#)
161. Brinar VV, Habek M, Brinar M, et al. The differential diagnosis of acute transverse myelitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:278-283. [Resumo](#)
162. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326:1130-1136. [Resumo](#)
163. MacDonald K, Osterholm M, Hedberg C, et al. Toxic shock syndrome: a newly recognized complication of influenza and influenza-like illness. *JAMA*. 1987;257:1053-1058. [Resumo](#)
164. US Food & Drug Administration. FDA warns of fraudulent and unapproved flu products. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 05, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Cristine Radojicic, MD

Staff Physician

Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: CR declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Waleed Javaid, MD, FACP, FIDSA

Associate Professor

Medical Director of Infection Control, Infectious Disease, Department of Medicine, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY

DIVULGAÇÕES: WJ declares that he has no competing interests.

Rachel L. Miller, MD, FAAAAI

Associate Professor of Clinical Medicine and Environmental Health Sciences

Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY

DIVULGAÇÕES: RLM declares that she has no competing interests.

Mark Sands, MD, FAAAAI

Chief

SUNY Buffalo School of Medicine, Division Allergy and Immunology, Buffalo, NY

DIVULGAÇÕES: MS declares that he has no competing interests.

An De Sutter, MD, PhD

Associate Professor

Department of General Practice and Primary Health Care, Ghent University, Ghent, Belgium

DIVULGAÇÕES: ADS declares that she has no competing interests.