

Infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009

Infection by the Influenza virus pandêmico (H1N1) 2009

Márcia Sakai¹, Dionéia Guedes¹, Edison José Corrêa², Regina Lunardi Rocha², Marcelo Reggiani³, Sara Belo Lança³, Ênio Roberto Pietra Pedroso²

RESUMO

Apresenta-se abordagem da infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 como fonte de consulta para organização de sistemas de atendimento em vários níveis de atenção à saúde.

Palavras-chave: Influenza Humana; Vírus da Influenza A Subtipo H1N1; Síndrome Respiratória Aguda Grave.

ABSTRACT

This is the approach of the pandemic influenza virus infection (H1N1) 2009 as a consulting resource to the organization of care systems at various levels of health care.

Key words: Influenza, Human; Influenza A Virus, H1N1 Subtype; Severe Acute Respiratory Syndrome.

INTRODUÇÃO

O enfrentamento da primeira onda da pandemia, determinada pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009, evidenciou o significativo esforço de todo o sistema de saúde público para que o seu conhecimento fosse obtido de forma rápida, com o objetivo de oferecer cuidados adequados à população, com riscos e complicações minimizados.¹⁻³

A ocorrência de gripe é mais frequente nos meses frios, diminuindo muito desde o início da primavera até o verão. Na América do Norte, esse período ocorre de novembro a maio, entretanto, entre março e abril de 2009 os casos de gripe não se reduziram conforme o esperado. Foram identificados, na mesma época, surtos de gripe em algumas localidades da região central do México. O Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC/US) identificou, em meados de abril de 2009, o agente etiológico desses surtos, denominado, atualmente, de vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009. O CDC/US notificou, em 17 de abril de 2009, esses dados à Organização Mundial da Saúde (OMS), de acordo com a aplicação do Regulamento Sanitário Internacional de 2005 (RSI 2005).

A OMS comunicou, em 24 de abril de 2009, ao Ministério da Saúde (MS) brasileiro, que no dia seguinte iria declarar emergência de saúde pública de importância internacional (ESPII) devido ao risco da emergência da infecção humana pelo vírus Influenza

Recebido em: 08/11/2010
Aprovado em: 22/11/2010

Instituição:

Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG
Av. Alfredo Balena, 190
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30130-100
E-mail: enio@medicina.ufmg.br

pandêmico (H1N1) 2009, detectado no México 36 dias antes, com transmissibilidade interpessoal. Foi reconhecida a origem desse vírus em suínos, com dados iniciais alarmantes quanto à sua capacidade de promover gripe aguda em pessoas entre cinco e 59 anos de idade e letalidade de 6 a 10%, isto é, com capacidade projetada de provocar a morte de 100 a 200 milhões de pessoas em todo o mundo. Esses dados atraíram comoção mundial e alarme da OMS com comunicações diárias para a capacidade infectiva e patogênica do novo vírus e a necessidade de introdução de medidas para a sua suspeição, identificação, biossegurança e tratamento.

O MS, por intermédio da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), acionou, ainda, em 24 de abril de 2009, o Centro de Informações e Respostas Estratégicas (CIEVS) e publicou alerta especial sobre os casos que estavam ocorrendo no México e estendidos aos EUA. Em 25 de abril, a OMS declarou a ESPII e o MS instituiu o Gabinete Permanente de Emergências em Saúde Pública (GAPE).

O mundo encontrava-se, naquela ocasião, na fase 3 para essa influenza de origem suína, indicando que esse vírus circulava principalmente entre animais e esporadicamente entre humanos. A OMS elevou essa fase de 3 para 4 dois dias após, sinalizando para a possível ocorrência de pandemia. Essa classificação foi alterada novamente 48 horas depois para fase 5 ao ser constatada a disseminação desse vírus em pelo menos dois países de mesma região administrativa e declarou, em 11 de junho de 2009, a sua passagem para a fase 6 (pandemia) ao reconhecer a sua disseminação humana em diferentes regiões administrativas do mundo.⁴

A OMS, naquele momento, estratificou os países em: com transmissão sustentada, sem ocorrência de casos e em transição (ainda sem evidências de transmissão comunitária).

A evolução epidemiológica da pandemia de influenza em 2009, desencadeada pela circulação inter-humana do vírus da influenza pandêmico (H1N1) 2009, no Brasil e no mundo, caracterizou-se, felizmente, por predominância de casos clinicamente leves e com baixa letalidade.⁵

A pandemia pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 no Brasil foi dividida em duas fases epidemiológicas e operacionais distintas, assim caracterizadas: a) nos dois primeiros meses - a estratégia de enfrentamento baseou-se em medidas de contenção, definidas por identificação precoce, tratamento, isolamento de casos, seguimento de seus contatos pró-

ximos; b) nos meses seguintes - medidas de mitigação, com predomínio de monitoramento da situação epidemiológica e de priorização da assistência aos casos graves ou com potencial para complicação.⁶⁻⁹

EPIDEMIOLOGIA

A emergência de uma infecção representa o surgimento de nova infecção antes não detectada, com significativo impacto: antropológico, ético, biológico e médico, devido à sua gravidade e associação com o desenvolvimento de seqüela e morte ou pela importância de sua repercussão social (prevalência, degradação ambiental), como ocorreu com a síndrome de imunodeficiência adquirida, a febre hemorrágica, a infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009.^{1,4,7}

A emergência ou reemergência de uma infecção relaciona-se sempre à presença de uma ou mais das seguintes condições: a) mudança ecológica propiciada pelo processo de desenvolvimento econômico e pelo uso da terra; b) evolução demográfica e comportamento humano; c) comércio e mobilidade humana, nacional ou internacional; d) processos de desenvolvimento da indústria e da tecnologia; 5. adaptação e mudança genética dos agentes infecciosos; e) colapso e insuficiência de medidas de controle de saúde pública.

A infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 relaciona-se especialmente à adaptação e mudança genética do agente, em que são importantes: a) a evolução natural e as mutações em microrganismos; b) a pressão seletiva e o desenvolvimento de resistência de microrganismos aos agentes terapêuticos.

IMPORTÂNCIA DO VÍRUS INFLUENZA HUMANO

O vírus Influenza é capaz de provocar epidemias recorrentes, identificadas há 400 anos, de doença respiratória febril a cada um a três anos. Evoluiu com pandemias devido à emergência de novo vírus, ao qual a população, em geral, não é imune. Foram identificadas, desde o século XVI, três pandemias por século, com intervalos de 10 a 50 anos. O século XX apresentou a gripe espanhola ou pneumônica (1918-1919); a gripe de Nova Jérsei (1976) e a gripe russa (1977-1978). A gripe espanhola, de origem aviária, provocou 50-100 milhões de mortes, sendo considerada a mais letal das pandemias humanas, cuja

morte, associada à cepa H1N1, era devida ao superestímulo imune por citocinas e migração de leucócitos para os pulmões, com destruição e exsudação alveolar e evolução para insuficiência respiratória. A gripe acometeu, principalmente, adultos jovens com imunidade normal.^{1,3,5,10,11}

VÍRUS INFLUENZA SUÍNO

O vírus Influenza suíno foi isolado pela primeira vez em 1930, no porco. O suíno é susceptível à infecção simultânea por vírus Influenza de origens diversas: humana, aviária e, naturalmente, suína.^{5,7,10,12-14} Esse vírus dissemina-se facilmente entre porcos e pode ser transmitido ao ser humano. É possível a sua transmissão interpessoal, porém com menos infectividade do que o vírus Influenza humano sazonal. A transmissão do vírus Influenza suíno entre o ser humano e o porco pode ocorrer de forma direta ou indireta, pelas secreções respiratórias, ao serem contatadas ou inaladas as partículas infectadas. É capaz de provocar doença respiratória altamente contagiosa entre suínos, sem significativa mortalidade. O acometimento humano é, geralmente, esporádico, acometendo principalmente grupos de risco (agricultores, suinocultores). A manifestação clínica da gripe suína é, em geral, idêntica à da gripe humana sazonal.

O vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 não teve repercussão significativa sobre a população suína, não sendo identificado animal doente no local da epidemia.

VÍRUS INFLUENZA AVIÁRIO

O vírus Influenza aviário (tipo A) é responsável por enfermidade epizootica das aves, similar às manifestações clínicas da influenza humana. As aves aquáticas, especialmente patos selvagens, apresentam acentuada resistência a esse vírus, apesar de serem seus reservatórios naturais. As aves domésticas, principalmente galinhas e perus, são susceptíveis às epidemias de influenza, com manifestações clínicas graves, incluindo a morte. Os porcos e os pássaros podem ser também afetados por esse vírus. Os principais surtos de influenza aviária estão associados aos subtipos H5 e H7, N1 e N2.^{1,5,9,14} Em 1997, foi isolada a variante H5N1 do aspirado traqueal de uma criança de três anos, internada em um hospital de Hong-Kong, com manifestações clínicas respiratórias. Esse

vírus raramente infecta o ser humano, entretanto, desde 1997 são identificados casos em aves e esporadicamente em humanos, em várias partes do mundo. As manifestações humanas variam de assintomáticas à falência orgânica múltipla, em que se destacam pneumonite, insuficiência hepática, linfopenia e coagulação intravascular disseminada.^{10,12,15} Sua importância relaciona-se ao risco de exterminar plantéis de aves de corte ou postura, com elevadas perdas econômicas, além de promover a contaminação humana com evolução clínica de gravidade.

EVOLUÇÃO DE UMA EPIDEMIA

A OMS define em seis fases a evolução epidemiológica de uma infecção. A aplicação dessa definição à infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 reconhece:

- *Probabilidade incerta de pandemia, em que são observadas:* a) fase 1 - ausência de doença no ser humano por vírus Influenza que circula entre animais; b) fase 2 - doença no ser humano provocada por vírus Influenza que circula em animais selvagens ou domésticos, o que torna esse vírus capaz de provocar pandemia;
- *probabilidade média para alta de pandemia, em que são observadas:* a) fase 3 - doença esporádica ou em reduzidos surtos, sem evidência de transmissão inter-humana suficiente para manter os surtos, mas com risco potencial de provocar pandemia; b) fase 4 - pequeno(s) foco(s) de transmissão inter-humana com localização limitada, mas com risco potencial de provocar pandemia;
- *alta probabilidade de pandemia, em que é observada:* a) fase 5 - maior expansão inter-humana, restrita a dois ou mais países de uma região do planeta, com risco de provocar pandemia;
- *pandemia em evolução, em que é observada:* a) fase 6 - transmissão inter-humana sustentada e atingindo mais de duas regiões planetárias;
- *período pós-pico:* o nível de transmissão inter-humana encontra-se em diminuição em muitos países que possuem vigilância sanitária confiável em seus registros, abaixo dos valores detectados de infecção no momento de seu máximo;
- *nova onda possível:* o nível de transmissão inter-humana aumenta de novo em muitos países que possuem vigilância sanitária confiável em seus registros;

- *período pós-pandêmico*: a transmissão inter-humana retorna aos níveis vistos para a infecção pelo vírus Influenza sazonal em muitos países que possuem vigilância sanitária confiável em seus registros.¹⁴⁻¹⁶

SITUAÇÃO DA EPIDEMIA PELO VÍRUS INFLUENZA PANDÊMICO (H1N1) 2009

A infecção pela cepa Influenza pandêmico (H1N1) 2009 espalhou-se, gradativamente, em vários países, inclusive no Brasil, com transmissão autóctone.

Sua transmissão tornou-se cada vez mais inter-humana, sendo menos importante o papel do suíno quanto à manutenção da epidemia com mortalidade variável de 0,85/100.000 habitantes, desde 0,05 até 2,32, no Nordeste e no Sul do Brasil, por 100.000 habitantes, respectivamente. Sua prevalência, por faixa etária, foi de 60, 30 e 10% nas faixas etárias entre 20 e 39, 0 e 19 e mais de 60 anos de idade, respectivamente.

A transmissão (infectividade) do vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 ocorre desde 24 horas antes até 10 (adultos) a 14 (crianças) dias após o início da sua sintomatologia ou desde 24 horas antes até 24 horas após cessar a febre. O vírus pode continuar a ser eliminado com potencial de infectividade por meses em pessoas imunossuprimidas. A quantidade de vírus eliminados, em geral, correlaciona-se com a intensidade da temperatura corpórea. O modo de transmissão mais comum é a direta, entre pessoas, por inalação de gotículas de aerossol (mais de 5 micra de diâmetro) eliminadas pelo indivíduo infectado com o vírus Influenza a pessoas susceptíveis, ao tossir, espirrar e falar; e indireta, por meio do contato com as secreções do doente. Neste caso, as mãos constituem o principal veículo, porque propiciam a introdução de partículas virais diretamente nas mucosas oral, nasal e ocular através do contato com superfícies que estejam contaminadas com os vírus da influenza. A potencialidade de transmissão por via gastrointestinal e mucosa conjuntival não é conhecida.

O período de incubação vai de 24 a 72 horas, seguindo-se pela instalação das alterações clínicas.¹⁶⁻¹⁹

As áreas do planeta consideradas de risco para a introdução do vírus são, em geral, as que apresentam temperatura mais baixa.

PATOGÊNESE

Os vírus Influenza são constituídos por um RNA de hélice única, pertencem à família dos Ortomixovírus e se subdividem em três tipos: A, B e C, de acordo com sua diversidade antigênica. Os vírus dos tipos A e B causam mais patogenicidade (doença) e mortalidade (morte) do que os do tipo C. Os tipos A e B causam epidemias a cada inverno, enquanto o tipo C tem pouca importância epidemiológica, uma vez que provoca doença leve ou assintomática. As epidemias e pandemias estão associadas, em geral, ao tipo A. Esses vírus podem ser divididos em subtipos de acordo com as proteínas de seu envelope chamadas de H (hemaglutinina) e de N (neuraminidase).

As principais características dos três diferentes tipos antigênicos são as seguintes:

Tipo A: é o mais prevalente; tem como reservatórios naturais o ser humano e várias espécies animais, especialmente aves selvagens, suínos, patos, galinhas, perus, cavalos, baleias e as focas. As aves selvagens, usualmente, não adoecem, ao contrário do que ocorre com as domésticas, como galinhas, patos e perus. Esse tipo infecta o ser humano durante todo o ano, com novos sorotipos, causando epidemias a cada três anos. Os suínos infectados com o vírus Influenza podem manifestar alterações clínicas semelhantes às humanas, como tosse, febre e coriza. O vírus é transmitido raramente de outros animais para o ser humano. O vírus tipo A apresenta vários subtipos, de acordo com as proteínas H e N de sua superfície. Os subtipos de importância humana são constituídos por H1, H2, H3 e N1, N2; para as aves, por 16 H e nove N. As combinações possíveis de importância humana abrangem, entre as 144 possíveis, principalmente os subtipos: H1N1, H2N2 e H3N2. O subtipo H1N1 representa a etiologia mais comum da gripe no ser humano. É recente o encontro de infecção humana circunscrita pelos subtipos H5, H7 e H9, que normalmente afetam as aves, sem descrição, a não ser em condições excepcionalmente raras, de transmissão interpessoal. As proteínas de superfície do vírus tipo A estão sujeitas a pequenas e constantes mudanças antigênicas (*drift* antigênico), o que determina diferenças entre os vírus da gripe de época para época, permitindo a infecção de novas populações humanas, com pouca ou nenhuma resistência imunológica. Essas variações associam-se com pequenas alterações que ocorrem entre um até poucos

anos, ou grandes e capazes de infectar grandes grupos populacionais (pandemias). As variantes H1N1 selvagens são de baixa patogenicidade; entretanto, foram responsáveis por metade das gripes em 2006.

Tipo B: provoca infecções anuais no ser humano, causando epidemias a cada quatro a seis anos. Não afeta os animais. Não possui subtipos, portanto, não apresenta mudanças antigênicas.

Tipo C: é endêmico e causa apenas casos esporádicos, sem importância epidemiológica, já que se associa a doença leve ou assintomática.

A infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 parece associada à emergência de uma variante do vírus Influenza que surgiu, possivelmente, da reorganização e mutação de material genético de vírus humano, suíno e aviário, que se encontraram simultaneamente em porcos, contra a qual não havia imunidade na população humana.^{1,9,10, 14}

PROCESSO DE TRANSMISSÃO

As principais características do processo de transmissão da influenza são: a) alta transmissibilidade, principalmente em relação à influenza A; b) mais gravidade entre idosos, crianças, gestantes e em portadores de imunossupressão, cardiopatias e pneumopatias; c) rápida variação antigênica do vírus Influenza A, o que favorece a pronta reposição do estoque de susceptíveis na população; d) característica de zoonose entre aves selvagens e domésticas, suínos, focas e equinos que se constituem em reservatórios dos vírus.

A contaminação pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 é igual à do vírus Influenza humano sazonal, isto é, ocorre por vias aéreas, contato direto com paciente infectado, e indireto, por intermédio da mão e de objeto contaminado. Não há contaminação pelo consumo de carne ou produtos suínos cozidos a 70°C durante 20 minutos.

A patogênese da infecção humana pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 depende da presença de: a) agressão à célula ou citotoxicidade direta, especialmente, provocando lesão direta sobre o epitélio respiratório; b) liberação de citocinas e mediadores inflamatórios secundários à infecção viral.

A resposta individual do hospedeiro à agressão de seus órgãos e tecidos, relacionada à intensidade da sua resposta inflamatória, e dos mecanismos de defesa citotóxicos é responsável pela forma como o

hospedeiro reage à agressão viral; em consequência, determina as manifestações e variações clínicas. Em alguns subgrupos de pacientes com formas mais graves da doença, detecta-se coinfeção com outros vírus e infecção bacteriana secundária, o que resulta em altas taxas de morbimortalidade. A detecção precoce do processo infeccioso e o tratamento específico de subgrupos de risco (grupo de risco) podem reduzir a gravidade clínica da doença, interromper a sua progressão e, conseqüentemente, evitar a morte do hospedeiro.

A mortalidade proporcionada pela infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 é similar à da infecção pelo vírus Influenza sazonal; contudo, associa-se a doença grave em grupos específicos como as gestantes, crianças com menos de dois anos de idade, adultos jovens e em associação com algumas comorbidades.

O vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 já apresentou mutação em vários países, incluindo o Brasil, entretanto, até o momento, não representa importância epidemiológica.

CLÍNICA

A gripe designa a infecção das vias aéreas pelo vírus Influenza humano. Manifesta-se clinicamente como resfriado comum, faringite, traqueobronquite e pneumonia, além de diversas complicações, sendo capaz de favorecer a infecção humana por outros microrganismos. Acomete ao mesmo tempo vários membros da família, sendo confundida, em geral, com resfriado comum, rinite e rinite alérgica.^{4,5} Apresenta evolução clínica, em geral, aguda e febril, em surtos anuais, preferencialmente no inverno, de expressiva contagiosidade e gravidade variável. É caracterizada pela presença de: febre e tosse (ou piora clínica em pacientes com pneumopatia crônica) de início agudo, diante de ocorrência de epidemia de influenza.^{2,5,8,15,17}

As manifestações clínicas provocadas pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 são, em geral, idênticas às associadas ao vírus Influenza sazonal humano. Sua gravidade e letalidade estão por ser estabelecidas, entretanto, em 99,6% das vezes possui evolução leve a moderada. Deve ser considerada a possibilidade de evolução com gravidade e letalidade em algumas faixas etárias e situações clínicas especiais, como em criança com menos de dois anos de idade, adultos jovens, grávidas, em associação

com algumas comorbidades como pneumopatia crônica (incluindo asma brônquica), imunossupressão (incluindo doenças hematológicas, uso de imunomoduladores, de quimioterapia, de corticoterapia em altas doses, síndrome de imunodeficiência adquirida e neoplasias), cardiovasculopatia (excluindo-se hipertensão arterial sistêmica), diabetes *mellitus*, obesidade grau III, nefropatia, hepatopatia, doenças neuromusculares.

SÍNDROME GRIPAL (SG)

Constitui-se em doença inflamatória aguda febril das vias aéreas, altamente contagiosa, com duração máxima de sete dias, caracterizada, em torno de 90% das vezes, pelo desenvolvimento súbito de: calafrios; febre alta, em geral entre 37,9 e 39,6 °C; mal-estar; cefaleia, seguida de mialgia, dor de garganta, artralguas, prostração, rinorreia e tosse seca. Podem estar presentes diarreia, vômitos e fadiga. A febre é o sinal mais frequente e dura em torno de três dias. Com a sua progressão, as queixas respiratórias tornam-se mais evidentes e mantêm-se, em geral, por três a quatro dias após o desaparecimento da febre. Podem surgir, às vezes, rouquidão, vermelhidão da conjuntiva palpebral, tosse e fraqueza persistentes. O aumento da temperatura corpórea é, geralmente, mais acentuado em crianças do que em adultos. Rouquidão e linfadenopatia cervical são mais observadas em crianças. A tosse, a lassidão e o mal-estar podem persistir por uma a duas semanas ou até por mais de seis semanas. A fadiga pode persistir por várias semanas em idosos. A antibioticoterapia não beneficia a maioria dos pacientes, entretanto, a instalação de pneumonia bacteriana secundária requer a sua administração.^{5-9,18}

A evolução usual da gripe é para a sua resolução completa em sete dias, embora a tosse, o mal-estar e a lassidão possam permanecer por algumas semanas.

O aumento da temperatura corpórea por mais de três a cinco dias sugere o desenvolvimento de alguma complicação; a mais comum é a pneumonite primária pelo vírus Influenza ou secundária à infecção bacteriana, como a observada no caso de condensação pneumônica bilateral. Pode associar-se também a: miosite, aumento da desidrogenase lática e da creatinina quinase sérica (62%); linfocitopenia (61%); exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica; síndrome de Reye; e, raramente, miocardite, pericardite, mielite transversa e encefalite.

O paciente deve ser afastado temporariamente de suas atividades de rotina (trabalho, escola), de acordo com o período de transmissibilidade da doença, e orientado a ficar atento a todas as manifestações clínicas de agravamento. E se persistirem ou se agravarem algumas das queixas nas 24 a 48 horas consecutivas ao exame clínico, deve retornar imediatamente ao serviço de saúde.

Identificação de caso suspeito, confirmado, descartado, contato próximo de caso suspeito de infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009

A infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 é identificada pelas seguintes características:

- *Caso suspeito*: aumento súbito da temperatura axilar acima de 37,5°C e tosse ou dor de garganta e pelo menos uma das seguintes queixas: cefaleia, mialgia, artralgia, dispneia ou a pessoa que até há 10 dias cuidou, conviveu, tocou em secreção respiratória ou em fluido corporal de alguma pessoa considerada caso suspeito;
- *caso confirmado*: pessoa com infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 confirmada pela reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real, realizada pelo laboratório de referência, ou caso suspeito com amostra clínica impossível de coletar ou inviável para diagnóstico laboratorial e que seja contato próximo de caso confirmado laboratorialmente;
- *caso descartado*: é o caso suspeito sem confirmação laboratorial da presença do vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 em amostra clínica ou diagnosticado como influenza sazonal ou outra doença ou, ainda, o contato assintomático próximo de caso laboratorialmente descartado de quem a coleta de amostra é impossível ou inviável;
- *caso contato próximo de caso suspeito ou confirmado*: pessoa que esteve em local endêmico ou cuidou, conviveu, encostou-se em secreção respiratória ou fluido corporal de caso confirmado ou caso suspeito, no período de 24 horas antes a sete dias do início das queixas desses casos (adultos). Para crianças, esse prazo se estende a 14 dias.

A consulta médica pode ser suficiente em um único atendimento, entretanto, o acompanhamento deve ser feito diante da ausência de melhora. Os

pacientes que compõem o grupo de risco requerem atenção para a possibilidade de evolução conturbada. A necessidade de nova consulta médica deve ser observada ao se detectarem dispneia ao repouso ou aos mínimos esforços, dor ou dificuldade ventilatório-dependente, aumento da tosse com hemoptoicos, alteração no nível de consciência, sonolência ou confusão mental, febre e ausência de melhora clínica ou sensação de piora após quatro a cinco dias do início da sintomatologia, sensação de melhora seguida de febre elevada e impressão de piora, ausência de melhora após dois dias de administração de oseltamivir.

SURTO DE SG

O surto de SG é definido pela ocorrência de pelo menos três casos de SG em ambientes fechados/restritos (asilos e clínicas de repouso, creches, unidades prisionais ou correcionais, população albergada, dormitórios coletivos, bases militares, uma mesma unidade de produção de empresas ou indústrias, um mesmo setor de hospitais, entre outros) com intervalo de até cinco dias entre as datas de início da sintomatologia.

O surto de SG em ambiente hospitalar deve ser considerado quando há a ocorrência de pelo menos três casos de SG no mesmo setor, vinculados epidemiologicamente e que ocorreram no mínimo 72 horas após a data de admissão hospitalar.^{1-5,11,18,19}

A exclusão de SG por influenza é feita diante de resultado negativo para o vírus Influenza nas amostras coletadas, conservadas e transportadas de modo adequado ao laboratório de referência.

COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA

Várias complicações clínicas podem se associar à infecção pelo vírus que requerem vigilância em sua busca e podem ser graves, com sequelas e morte (Tabela 1).

SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG)

A SG pode evoluir potencialmente, em pessoa de qualquer idade, para insuficiência respiratória por

distúrbio de ventilação-perfusão, caracterizando a SRAG e definida por doença respiratória aguda com febre superior a 38°C, tosse e dispneia, acompanhada ou não por dor de garganta ou manifestações gastrointestinais.

Tabela 1 - Complicações mais frequentes da influenza

Tipo	Incidência	Comentários
Bronquite aguda	Comum	Mais comum: idosos, comorbidade.
Pneumonia viral aguda	2-38%	Início até 48 horas após início da febre.
Pneumonia bacteriana	Comum	Ocorre em quatro a cinco dias após início da gripe.
Alterações ECG	Comum	Alterações inespecíficas de ritmo, de T, desvio ST, sem associação com manifestações cardíacas.
Miocardite, pericardite	Rara	
Miosite	Rara	No início da convalescência.
Mioglobulinúria/IRA	Rara	
Encefalite/encefalopatia	Rara	Na primeira semana da gripe.
Mielite transversa	Muito rara	
Guillain-Barré	Muito rara	
Otite média	Comum	Mais comum em crianças.
Toxemia/septicemia	Rara	
Parotidite	Muito rara	

A existência de pelo menos um dos critérios a seguir deve ser observada como alerta de agravamento da SRAG: a) agravamento dos sinais e sintomas iniciais (febre, mialgia, tosse, dispneia); b) alteração do estado de consciência, sonolência, confusão mental; c) desidratação; d) convulsões; e) taquipneia (crianças: até dois meses: FR > 60 irpm; > dois meses e < 12 meses: > 50 irpm; um a quatro anos > 40 irpm; > quatro anos, FR > 30 irpm; adultos: FR > 25 irpm); f) batimento de asa de nariz; tiragem intercostal, cor-nagem, sinais de toxemia; g) alteração dos sinais vitais: hipotensão arterial (PAD < 60 mmHg ou PAS < 90 mmHg); FC elevada (> 120 bpm); h) febre (temperatura corpórea > 38°C) persistente por três a cinco dias; i) leucocitose, leucopenia ou neutrofilia; j) oximetria de pulso: saturação de O₂ < 94%; k) radiografia de tórax: infiltrado intersticial localizado ou difuso ou área de condensação; l) crianças: com cianose; desidratação, vômitos, inapetência, letargia; incapazes de ingerir líquidos e de amamentar; dificuldade familiar em medicar e observar cuidadosamente; m) grupos ou fatores de risco: gestantes, puérperas e nutrízes; crianças com menos de dois anos de idade; pessoas com me-

nos de 18 anos de idade, medicadas há longo período com ácido acetilsalicílico; populações indígenas aldeadas; adultos jovens; comorbidades, especialmente pneumopatias (incluindo asma), cardiovasculopatias (incluindo hipertensão arterial sistêmica), nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme), distúrbios metabólicos (incluindo diabetes *mellitus*, obesidade grau III), disfunção cognitiva, lesões medulares, epilepsia, doenças neuromusculares com risco de insuficiência ventilatória, imunossupressão (neoplasia, quimioterapia e outras drogas, síndrome de imunodeficiência adquirida, síndrome de imunodeficiência primária).

Critérios diagnósticos da lesão pulmonar aguda (LPA)/SRAG em crianças

O desenvolvimento de insuficiência respiratória em crianças associa-se ao desenvolvimento dos seguintes parâmetros clínicos de alerta: a) início agudo de manifestações clínicas de dificuldade respiratória; b) hipoxemia arterial grave não responsiva à oxigenoterapia (relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg para SRAG e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg para LPA); c) inflamação pulmonar difusa (infiltrado bilateral à radiografia de tórax); d) ausência de evidência de hipertensão atrial esquerda.

Complicações da SRAG

São variadas desde manifestações respiratórias leves, pneumonia e insuficiência respiratória grave até síndrome do desconforto respiratório agudo. A mortalidade e as complicações são semelhantes às que ocorrem em pacientes com influenza sazonal, especialmente quando há: a) exacerbação de alguma comorbidade crônica de base; b) sinusite, otite, bronquiolite, asma; c) pneumonia, injúria pulmonar aguda, insuficiência respiratória; d) miocardite, pericardite; e) miosite, rabdomiólise; f) encefalite, convulsões, mal epilético; g) resposta inflamatória sistêmica; i) insuficiência renal; j) septicemia; k) disfunção multiorgânica; l) morte.

Os pacientes com influenza não complicada evoluem para o completo restabelecimento e não requerem internação hospitalar, usualmente, num prazo de sete dias, entretanto, tosse, mal-estar e lassidão podem persistir por semanas.

Diagnóstico diferencial da SG e da SRAG

A SG deve ser diferenciada de infecções e afecções das vias aéreas de várias etiologias, como: nasofaringite (resfriado comum), faringite, amigdalite, laringite, traqueíte, laringotraqueíte. O resfriado comum possui evolução aguda e autolimitada, sendo, em geral, afebril e caracterizada clinicamente pelo predomínio de rinorreia, obstrução nasal e, algumas vezes, por dor e prurido orofaríngeo ou tosse. Sua etiologia se deve aos vírus rino (50%), corona (10-15%) e outros (adeno, influenza, ECHO, coxsackie, parainfluenza, respiratório sincicial). A rinite designa as alterações nasais em que predominam prurido, gotejamento posterior e obstrução. Decorre da irritação e inflamação da mucosa nasal e do aumento das suas secreções. Pode ser alérgica (sazonal, perene, ocupacional) ou não alérgica (idiopática, eosinofílica); infecciosa (aguda – viral, bacteriana – ou crônica específica – bacteriana, fúngica – ou inespecífica – associada à imunodeficiência); outras formas: hormonal (gravidez, hipotireoidismo), fármaco-induzida (ácido acetilsalicílico, anti-hipertensivos), alimentar (gustativa, mediada pela imunoglobulina E, induzida por conservantes), atrófica ou mecânica (hipertrofia dos ossos turbinados, desvio de septo nasal, corpo estranho, pólipos nasais). A rinite alérgica caracteriza-se por paroxismos de espirros, prurido ocular, nasal e do palato, rinorreia e obstrução nasal e, frequentemente, gotejamento pós-nasal, tosse, irritabilidade e fadiga, que surgem quando o paciente se expõe à inalação de antígenos transportados pelo ar, ocorrendo com mais frequência na primavera.

A SRAG deve ser diferenciada de outras infecções viróticas (influenza sazonal, vírus respiratório sincicial, coxsackie, citomegálico), pneumonia bacteriana comunitária, pneumonia nosocomial, tuberculose, neoplasias pulmonares (primárias ou metastáticas).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA SG

A coleta de material para exame está indicada em casos de SRAG com internação hospitalar e de surtos de SG em comunidades fechadas, de acordo, respectivamente, com a indicação do médico-assistente e com a orientação da vigilância epidemiológica. O vírus é identificado por intermédio da análise das secreções das vias aéreas altas.

As amostras de secreções das vias aéreas devem ser coletadas, preferencialmente, entre o terceiro e o sétimo dias após o início das manifestações clínicas.

A técnica de diagnóstico preconizada é por intermédio da reação em cadeia de polimerase em tempo real.^{1,2,5,10-13}

DIAGNÓSTICO DE GRAVIDADE DA SG

A avaliação de gravidade pode ser realizada pela associação de dados clínico-laboratoriais, por intermédio dos seguintes exames complementares iniciais: a) hemograma completo; b) uremia e creatinemia, AST e ALT (TGO e TGP) séricas; c) telerradiografia de tórax PA e perfil (pode ser realizado na gravidez sem oferecer risco à gestante); d) oximetria de pulso (se < 92%, realizar pH e gás arterial); e) eletrocardiograma.

A gravidade de cada caso orientará a solicitação de outros exames a serem coletados de origens diversas, como: a) séricos: glicose, eletrólitos (sódio e potássio), desidrogenase láctica, creatininafosfoquinase, lactato (venoso), razão de normatização internacional (RNI), tempo de tromboplastina parcial, proteína C reativa; b) sanguíneos: hemocultura; c) de origem variada: cultura de secreção procedente de foco suspeito, urocultura (especialmente em gestantes); d) imagiológicos: tomografia computadorizada do tórax (evitar na gravidez, se possível – a ressonância magnética pode ser realizada na gestação sem risco).

A definição da gravidade do acometimento pulmonar em adultos pode ser inferida com a ajuda da escala que relaciona para idosos com mais de 65 anos (CURB 65): contato/confusão mental (C), uremia (U), frequência ventilatória (R), pressão arterial sistêmica (B). Indica-se um ponto para cada um desses parâmetros alterados. Considera-se que, para 0 e 1; 2 e 3; 4 e 5 pontos, o risco seja, respectivamente, baixo, aumentado e alto de morte. Esses parâmetros têm os seguintes pontos de corte para serem valorizados nessa escala: a) C: contato: confusão mental (escala de teste mental de, no máximo, oito ou nova desorientação em pessoa, local ou tempo); b) U: uremia > 7 mmol/L; c) R: frequência ventilatória de ≥ 30/min; d) B: pressão arterial sistêmica sistólica e diastólica de, no máximo, 90 e 60 mmHg, respectivamente; e) I: idade mínima de 65 anos.

Os pacientes com infiltrado pulmonar na radiografia do tórax devem ser tratados como tendo pneumonia grave, independentemente da escala CURB 65.

Os pacientes com pneumonia viral primária ou CURB 65 de 4 ou 5 devem ser tratados em Centro de Tratamento Intensivo.

A obtenção de amostras *post-mortem* deve ser realizada apenas quando for possível o uso de técnicas de coleta de amostras em casos de SRAG sem diagnóstico etiológico prévio, em situações especiais, indicadas pela vigilância epidemiológica.

TRATAMENTO

O paciente que procura a Unidade de Saúde por demanda espontânea deve receber o primeiro acolhimento e o atendimento com avaliação de critérios de gravidade e fatores de risco para as complicações da influenza. Os que preencherem os critérios de gravidade deverão ser internados. Os que apresentarem algum fator de risco e não for indicada sua internação, assim como os que não apresentarem fatores de risco, devem ser acompanhados pelos profissionais da Atenção Primária à Saúde quanto ao aparecimento de manifestações clínicas de agravamento.

Os casos de SG em comunidades fechadas (creches, asilos) deverão ser imediatamente notificados à Vigilância Epidemiológica do município, que orientará a conduta e o rastreamento de acordo com as recomendações do estado e do município.

ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE E PRONTO-ATENDIMENTO

O paciente e os profissionais de saúde envolvidos no atendimento devem utilizar máscara cirúrgica. Os pacientes devem ser avaliados conforme sejam casos suspeitos e para confirmar ou afastar o diagnóstico de SG. Os pacientes com diagnóstico diferencial (resfriado comum, infecção aguda de vias aéreas superiores, amigdalites ou outras síndromes infecciosas) devem seguir conduta própria para cada doença. Os casos de SG devem ser avaliados quanto aos sinais de alerta e fatores de risco e acompanhados diariamente.

Os pacientes com sinais de alerta devem ser estabilizados hemodinamicamente, quando necessário, e simultânea e imediatamente encaminhados para o hospital de referência mais próximo, onde deverá ser iniciado o tratamento específico.^{4-7,12,19}

O paciente acompanhado em domicílio deve evitar sair de casa, frequentar locais com elevado núme-

ro de pessoas e contatar pessoas susceptíveis, durante o período de transmissibilidade da doença, além de usar máscara cirúrgica para evitar a transmissão do vírus para parentes e outros possíveis contactos.

As crianças com menos de dois anos de idade, as grávidas e os pacientes com comorbidades constituem grupo especial de cuidado. Requerem medidas de controle da SG e identificação precoce de complicações.

As medidas terapêuticas consistem em:

- *Cuidados gerais*: visam a abordar a higiene pessoal e impedir a transmissão viral para evitar a contaminação de outras pessoas, especialmente por intermédio de aerossóis, da tosse e do espirro e do contato com as mãos, utensílios e roupas contaminadas;
- *repouso*: relativo e determinado pela astenia associada;
- *dieta*: hipercalórica, normoproteica, para impedir a desnutrição, com ingestão aumentada de líquidos (pelo menos 2 L além do habitual) para promover boa hidratação das vias aéreas;
- *vaporização e nebulização*: pelo menos três vezes ao dia, para a hidratação das vias aéreas superiores (seios da face) e inferiores. A vaporização pode ser feita sem equipamentos específicos, pela aspiração do vapor de água provocado pela ebulição da água de qualquer vasilha ou de chuveiro, com o cuidado para evitar queimaduras. A nebulização em domicílio pode também ser feita, porém nem sempre está disponível;
- banhos de imersão quentes ou aplicação de bolsas de água quente localizadas, para aliviar a mialgia;
- *administração de antitérmicos*: para impedir o aumento da temperatura corpórea. Não usar ácido acetilsalicílico (AAS) em pacientes até os 18 anos de idade;
- *cuidado com a criança*: a terapêutica das crianças com menos de um ano requer vigilância redobrada. A identificação de temperatura acima de 38,5°C com tosse ou sintomatologia influenza-símile, sem características de gravidade ou de complicações, permite a sua manutenção em cuidado domiciliar, sendo examinada diariamente em sua casa ou na unidade de saúde até que obtenha melhora. A temperatura acima de 38,5°C, com tosse e manifestações clínicas influenza-símile apresenta risco de complicações diante de dificuldade ventilatória, dor de ouvido, vômitos por mais de 24 horas e sonolência. Nesses casos, deve ser administrado antibiótico (ver mais adiante) e antiviral;
- *administração de analgésicos*: para controle da dor, quando necessário;
- *avaliação precoce das complicações clínicas*: o acompanhamento clínico é fundamental para detectar instabilidades decorrentes de insuficiência respiratória, metabólica e hemodinâmica, que requeiram abordagem hospitalar. O tratamento domiciliar das crianças pode ser feito na constatação de tosse e aumento leve da temperatura corpórea, com antipiréticos e hidratação. Não usar AAS;
- *administração de antivirais*: pode reduzir a duração e a gravidade da infecção e o risco das complicações associadas ao vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009, inclusive a morte associada à SRAG. O tratamento está recomendado diante de casos confirmados ou suspeitos, de forma empírica, com evidência de alterações nas vias aéreas inferiores; de deterioração clínica; de alto risco de complicações, como ocorre em crianças com menos de dois anos de idade, adultos jovens, grávidas e puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal), pessoas com comorbidades tais como pneumopatias (incluindo asma); cardiovasculopatias (incluindo hipertensão arterial sistêmica); nefropatias; hepatopatias; doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme); distúrbios metabólicos (incluindo diabetes *mellitus*, obesidade grau III); transtornos que podem comprometer a função respiratória, a manipulação das secreções respiratórias ou aumentar o risco de aspiração (disfunção cognitiva, lesões medulares, epilepsia ou outras doenças neuromusculares); imunossupressão, inclusive medicamentosa ou pelo vírus da imunodeficiência humana; pessoas com menos de 18 anos de idade medicadas há longo período com ácido acetilsalicílico. O tratamento não deve estar condicionado à confirmação laboratorial da infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009. A mais alta frequência de hospitalização e de atendimento de urgência e o mais alto risco são verificados ocorre nas faixas etárias entre dois e quatro anos e menos de dois anos de idade, respectivamente. O início do tratamento deve ser o mais precoce possível, contudo, os seus benefícios ocorrem mesmo se iniciados 48 horas após o estabelecimento das manifestações clínicas.

ANTIVIRAIS

O vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 é suscetível (Tabela 2) aos antivirais inibidores da neuraminidase

(oseltamivir, zanamivir, peramivir), e resistente ao adamantano (amantadina e rimantadina). o oseltamivir e o zanamivir são, geralmente, bem tolerados (Tabela 3).

A internação hospitalar está indicada em casos de insuficiência respiratória ou de presunção de agravamento clínico, constatadas por: a) aumento da frequência respiratória, cornagem ou tiragem intercostal, dispneia com estertoração torácica, cianose; b) desidratação grave; c) alteração do nível de consciência; d) sinais de septicemia (palidez extrema, hipotensão).

ATENÇÃO HOSPITALAR

A SRAG pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009, como em qualquer outra infecção viral, pode gerar resposta inflamatória sistêmica, ou seja, septicemia. A resposta exacerbada do hospedeiro culmina com várias manifestações clínicas imunopatogênicas que amplificam a lesão inicial. Seu rápido reconhecimento e tratamento precoces são fundamentais para a recuperação do paciente, seja por intermédio do suporte avançado de vida para a proteção da microcirculação, seja com o uso adequado de antimicrobianos.

A internação hospitalar deve ser considerada em pacientes que apresentam disfunção orgânica aguda relacionada às manifestações gripais, risco para complicações com infecção suspeita, provável ou confirmada.

Os principais grupos de risco de desenvolvimento de complicações da influenza são constituídos pelos portadores de doenças crônicas degenerativas, como diabetes *mellitus*, obesidade grau III, insuficiência renal crônica, pneumopatias crônicas prévias, doenças cardiovasculares e hepáticas crônicas; imunossupressão (neoplasias ou quimioterapia nos últimos três meses, transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e síndrome de imunodeficiência adquirida). As gestantes requerem especial atenção entre os grupos de fatores de risco.

Os pacientes hospitalizados com SRAG devem receber imediatamente a terapêutica antiviral (VO, por sonda naso ou orogástrica), além de outras medidas adequadas para cada caso, como observado na atenção primária à saúde. No paciente hipóxico, administrar oxigênio com monitorização da saturação de oxigênio para manter a PaO₂ em pelo menos

Tabela 2 - Orientações para uso de antivirais na infecção por Influenza pandêmico (H1N1) 2009

Droga	Faixa etária	Tratamento	Quimioprofilaxia	
Oseltamivir*	Adulto	75 mg, 12/12 h, 5 d	75 mg/d/10 d	
	Tamiflu®			
	Criança	≤ 15 kg	30 mg, 12/12 h, 5 d	30 mg/d/10 d
	> 1 ano	> 15-23 kg	45 mg, 12/12 h, 5 d	45 mg/d/10 d
		> 23-40 kg	60 mg, 12/12 h, 5 d	60 mg/d/10 d
		> 40 kg	75 mg, 12/12 h, 5 d	75 mg/d/10 d
	Criança	< 3 meses	12 mg, 12/12 h, 5 d	Sob juízo clínico
	< 1 ano	3-5 meses	20 mg, 12/12 h, 5 d	20 mg, 24/24 h, 10 d
		6-11 meses	25 mg, 12/12 h, 5 d	25 mg, 24/24 h, 10 d
Zanamivir	Adulto	10 mg: 2 inalações de 5 mg, 12/12 h, 5 d	10 mg: 2 inalações de 5 mg, 24/24 h, 10 d	
Relenza®	Criança	≥ sete anos	10 mg: 2 inalações de 5 mg, 12/12 h, 5 d	-----

* É fornecido dispensador de dose oral com 30, 45 e 60 mg com o oseltamivir, em vez de graduações em ml ou colheres (TSP). Avaliar, com acurácia, se as unidades de medida, ml ou TSP são interconvertíveis;

* A alternativa ao uso das doses fixas, como exposto, para o tratamento com o oseltamivir para as crianças consiste na administração de 3,5 mg/Kg/dose, de 12/12 horas; ou de 3,0 mg/Kg/dose, de 12/12 horas, para as que têm ou mais ou menos de nove meses de idade, respectivamente;

* A alternativa ao uso das doses fixas, como exposto, para a quimioprofilaxia com o oseltamivir para as crianças consiste na administração de 3,5 mg/Kg/dia ou de 3,0 mg/Kg/dia para as que têm ou mais ou menos de nove meses de idade, respectivamente;

* As crianças com menos de um ano de idade possuem alto risco de complicações e de hospitalização em comparação com crianças de outras faixas etárias. Os eventos adversos com o uso de oseltamivir nas crianças com menos de um ano de idade são raros, sendo autorizado seu uso devido ao seu potencial benefício;

* A dose de oseltamivir em pacientes com insuficiência renal e depuração de creatinina < 30 ml/min/1,73 m² deve ser reduzida pela metade (75 mg de 24/24 horas). Nos casos em que se pretende utilizar 150 mg de 12/12 horas, a dose deve ser também reduzida pela metade (150 mg de 24/24 horas). Deve ser administrada dose extra (75 mg) após cada sessão de diálise. Para pacientes em diálise contínua, pode ser mantida a dose normal ou reduzida para a metade da usual. Pacientes com insuficiência hepática não necessitam de dose corrigida;

* Considerar a possibilidade de administração do oseltamivir na dose de 150 mg, de 12/12 h,oras por 10 dias, por VO ou por sonda naso ou orogástrica, em pacientes que apresentam: insuficiência respiratória ou renal, neutropenia, imunossupressão, quimioterapia ou corticoterapia, obesidade do tipo III; devido à suspeita, não comprovada, de que a absorção entérica da droga é insuficiente ou devido à intensa e prolongada replicação viral nas vias aéreas inferiores.

60 mmHg e SatO₂ pelo menos de 92%. Podem ser administradas concentrações de oxigênio elevadas com segurança na pneumonia não complicada. A oxigenioterapia em paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) preexistente, complicada por insuficiência ventilatória, deve ser acompanhada com repetidas medições de pH e gás arterial.

A monitorização desses pacientes inclui a medição de temperatura, frequência respiratória e cardíaca, pressão arterial sistêmica, saturação de oxigênio, concentração de oxigênio inspirado e avaliação do estado mental de 12/12 horas e mais frequente nos pacientes com doença grave ou que requeiram oxigenioterapia regular (CURB – 65). No paciente que não melhora deve ser repetida a radiografia do tórax para averiguação de alguma anormalidade não denunciada pela avaliação clínica isolada.

Em pacientes sem DPOC preexistente e que desenvolvem insuficiência respiratória, a VNI pode ser necessária, assim como a ventilação intervencionista (VI).

O suporte nutricional deve ser adotado em pacientes graves ou com doença prolongada.

A alta hospitalar não deve ser procedida diante de instabilidade em dois ou mais dos seguintes parâmetros: a) temperatura axilar acima de 37,8°C; b) frequência cardíaca acima de 100/min; c) frequência respiratória acima de 24 irpm; d) pressão arterial sistêmica abaixo de 90 mmHg; e) saturimetria de O₂ abaixo de 90%; f) incapacidade de ingestão oral; g) estado mental alterado.

O acompanhamento clínico deve ser considerado para todos os pacientes que apresentam complicações significativas ou que pioram significativamente.^{6-12,19}

Tabela 3 - Principais eventos adversos dos antivirais 2009

Droga	Principais Eventos Adversos
Oseltamivir	Náuseas; vômitos; dispepsia; dor abdominal e diarreia associada ao sorbitol (veículo) em pacientes com intolerância à frutose; reações alérgicas (erupção cutânea, edema da face ou da língua, anafilaxia); distúrbios neuropsiquiátricos transitórios (automutilação, delírio); provável precipitação de convulsões, delírios e alucinações; cefaleia; insônia; fadiga; conjuntivite; epistaxe.
Zanamivir	Náuseas; vômitos; dispepsia; obstrução dos circuitos de nebulizadores ou do ventilador mecânico associados à lactose (componente da fórmula); reações alérgicas (erupções cutâneas, edema da face ou da língua e anafilaxia); distúrbios neuropsiquiátricos transitórios (automutilação ou delírio); provável precipitação de convulsões, delírios e alucinações. Não deve ser usada em portadores de pneumopatias devido ao risco de provocar broncoespasmo.

TERAPIA INTENSIVA

A internação em terapia intensiva é necessária diante de qualquer disfunção orgânica aguda (SRAG) relacionada à SG ou às suas complicações.

Está indicada na disfunção respiratória e cardiovascular, assim definidas:

- Instabilidade hemodinâmica: hipotensão arterial, com pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg após reposição volêmica inicial com NaCl 0,9% ou ringer, no mínimo 20 ml/Kg de peso em 30 minutos;
- sinais e sintomas de insuficiência respiratória;
- comprometimento pulmonar ao exame radiológico;
- hipoxemia com necessidade de suplementação de oxigênio acima de 3 L/min para manter saturação arterial de oxigênio abaixo de 90%;
- relação PO₂/FiO₂ abaixo de 300, caracterizando a lesão pulmonar aguda;
- necessidade de atendimento fisioterápico contínuo;
- alterações laboratoriais caracterizadas por elevação significativa de desidrogenase láctica (DHL) e creatinofosfoquinase (CPK), alteração da função renal e do nível de consciência.¹⁶⁻¹⁹

Em crianças, considerar os seguintes parâmetros:

- incapacidade para manter a SatO₂ > 92% em FiO₂ acima de 60%;
- aumento da frequência respiratória e de pulso com evidências clínicas de insuficiência respiratória com ou sem aumento de PaCO₂, apneia recorrente ou ventilação irregular e com baixa frequência respiratória, insuficiência respiratória grave e PaCO₂ acima de 50 mmHg;
- choque;
- encefalopatia.

Suporte ventilatório: a ventilação mecânica não invasiva (VMNI) não está recomendada. A insuficiência respiratória aguda associada à SG tem deterioração rápida, com menos possibilidade, em curto prazo, de reversão clínica. A VMNI pode retardar a intubação traqueal e promover deterioração clínica, além de associar-se à formação de aerossóis e aumento do risco de transmissão viral. A ventilação mecânica invasiva (VMI) deve seguir as recomendações para pacientes com SRAG, isto é: manutenção da pressão (de platô) de até 30 cmH₂O e volume corrente reduzido (6 ml/kg de peso predito pela altura). Pode ser usada nos pacientes com melhor compla-

cência, volumes correntes maiores (até 8 ml/Kg) se a pressão de platô puder ser mantida no limite de 30 cmH₂O, com o objetivo de obter saturação arterial de oxigênio em torno de 90%, preferencialmente, mantendo-se a FiO₂ < 60%. Nos casos refratários ao tratamento habitual, como na SRAG de outras etiologias, podem ser utilizadas estratégias alternativas, como posição prona para a drenagem alveolar e as manobras de ventilação de alta frequência. Devem ser usados, quando disponíveis, os sistemas fechados de aspiração traqueal para reduzir o risco de transmissão viral e facilitar a drenagem alveolar. A corticoterapia rotineira não é recomendada, devido à inexistência de dados que comprovem o seu benefício e devido ao risco de propiciar a oportunidade de infecções e, possivelmente, o prolongamento da replicação viral. Pode ser usada, apesar da ausência de evidências conclusivas, em pacientes com SRAG em VMI, com evolução grave e sem a resposta esperada ao tratamento, após a exclusão de infecção bacteriana. Administrar, nesse caso, metilprednisolona: 2 mg/Kg/dia, divididos em duas a quatro vezes.

Em crianças, os seguintes princípios devem ser observados na aplicação da VMI:

- Evitar volumes correntes ≥ 10 ml/kg de peso corpóreo;
- manter a pressão de platô ≤ 30 cmH₂O, pH arterial = 7,30-7,45, PaO₂ = 60-80 mmHg (SatO₂ ≥ 90%);
- utilizar sedação, analgesia (o propofol é contraindicado, assim como os músculo-relaxantes) e profilaxia da úlcera de estresse;
- manter a hemoglobina em 10 g/dl, utilizando transfusão de concentrado de hemácias nos pacientes instáveis (choque ou hipóxia grave);
- algumas terapêuticas promissoras incluem: surfactante intratraqueal; ventilação com oscilação de alta frequência como terapêutica de resgate; VNI com pressão positiva; oxigenação de membrana extracorpórea como terapêutica de resgate;
- deve ser avaliada a administração de algumas técnicas realizadas em adultos, tais como: a) corticoterapia para a inflamação pulmonar e fibrose (não existem estudos da utilização de corticosteroides para o tratamento da LPA/SRAG em crianças); b) volumes correntes de 4-6 ml/kg; c) pressão expiratória final positiva (PEEP) e/ou manobras e estratégias de recrutamento alveolar; d) restrição da infusão de líquidos; e) precisa de validação a administração das seguintes medidas:

posição prona; uso de broncodilatadores; uso de óxido nítrico inalatório; controle estrito da glicemia (80-110 g/dl); oxigênio em cânulas nasais de alto fluxo. Não está definido o uso profilático de heparina para a trombose venosa profunda antes da puberdade. Não existem critérios mais acurados para a extubação de crianças com LPA/SRAG do que o julgamento clínico, entretanto, alguns parâmetros podem ser seguidos, como volume corrente mínimo expirado de 5 ml/kg, medido no tubo intratraqueal; SatO₂ ≥ 95% com PEEP ≤ 5 cmH₂O e FiO₂ ≤ 50%; e frequência respiratória adequada para a idade.

Suporte hemodinâmico: deve seguir as recomendações para tratamento da septicemia grave, com base nas diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepsis. A reposição volêmica e a terapia precoce guiada por metas estão recomendadas para pacientes sépticos graves com hipotensão refratária a volume e/ou com lactato sérico elevado (4 mmol/L). Não há evidência que justifique seu uso na ausência de hipotensão e hiperlactacemia. A reposição volêmica deve ser cautelosa em pacientes com SRAG, evitando excesso de volume. A corticoterapia em doses elevadas não deve ser usada nos pacientes com septicemia ou choque séptico e, em doses baixas, não deve ser usada de forma generalizada em todos os pacientes com choque séptico. Deve ser avaliada a sua utilização nos pacientes que apresentam refratariedade ao tratamento, por exemplo, necessidade de doses cada vez mais elevadas de vasopressores. Os pacientes sob corticoterapia prévia podem requerer suplementação semelhante à necessária em cirurgia.

Outras intervenções: é possível haver correlação entre a infecção grave e o aumento do risco de trombose. A profilaxia para a trombose venosa profunda, por isso, é recomendada. Devem ser empregadas também as recomendações para o controle glicêmico do Suporte de Sobrevivência à Sepsis. Os pacientes com pneumonia viral e SRAG podem cursar com hemorragia alveolar. A drotrecogina alfa ativada (DAA) pode agravar essa manifestação clínica. Sua utilização deve seguir as diretrizes para tratamento da septicemia grave, restringindo-se aos pacientes com alto risco de morte e falência orgânica múltipla, que estão, principalmente, relacionados à presença de complicações bacterianas.

ISOLAMENTO

Pacientes internados em terapia intensiva com suspeita da SRAG devem estar, preferencialmente, em isolamento respiratório com pressão negativa. A indisponibilidade desse recurso técnico requer que eles sejam colocados em quartos isolados, com vedação de portas e boa ventilação ou em áreas separadas (ambiente de coorte) na unidade de internação, com distância mínima de 1 metro entre os leitos. São preferíveis os equipamentos de VM com sistema de filtro respiratório aquecido. O isolamento deve perdurar por sete dias, entretanto, pacientes mais graves (incluindo as gestantes) devem permanecer por mais tempo, devido à possibilidade de terem mais replicação viral ou período de eliminação viral prolongado. Nesse caso, o isolamento deve ser mantido por sete dias ou enquanto o paciente permanecer sintomático do ponto de vista respiratório - aquele que durar mais tempo (CDC).^{1,2,14-19}

RESISTÊNCIA VIRAL EM PACIENTES GRAVES

É rara, mas pode ser observada quando o antiviral é usado repetidamente na concomitância de quimioterapia, quando a indicação do antiviral é inadequada ou indiscriminada, quando não há melhora sintomatológica após sete dias de uso de antiviral e/ou diante da persistência de excreção viral.

É difícil a sua determinação com base em critérios clínicos. Os testes virológicos (reação em cadeia de polimerase em tempo real ou cultura viral) podem ajudar a decidir sobre o tratamento antiviral em pacientes graves. Esses dados ressaltam a importância do uso cuidadoso e limitado de antivirais para a quimioprofilaxia e a necessidade de que o seu uso seja acompanhado de medidas de higiene das mãos e com as secreções respiratórias, para evitar a propagação do vírus resistente. Os pacientes sintomáticos, com resistência suspeita ou documentada ao oseltamivir, não devem ser tratados com peramivir; entretanto, podem ser com antivirais para os quais o vírus é sensível, como o zanamivir.

O uso do zanamivir só está recomendado no Brasil após a constatação de resistência viral ao oseltamivir.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Existe muitas possibilidades de existência de coinfeções bacterianas durante ou após a ocorrên-

cia da SG ou da SRAG. E quando necessária, deve ser considerada a administração de antibióticos.

A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada precocemente em até uma hora após o diagnóstico da septicemia. Os principais microrganismos associados são: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus S.aureus*, *Haemophilus influenza* e bacilos gram-negativos. As pneumonias comunitárias graves, principalmente com a imagem radiológica revelando infiltrado intersticial, podem ser causadas por bactérias atípicas, como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydomphila pneumoniae*.

A antibioticoterapia deve ser considerada para os pacientes previamente bem que apresentam febre recrudescente ou aumento da dispneia. Os pacientes de alto risco de complicações secundárias devem ser considerados eletivos para a antibioticoterapia na presença de manifestações clínicas das vias aéreas inferiores (Tabelas 4 e 5).

ALTA DA TERAPIA INTENSIVA

Pode ser dada com segurança diante dos seguintes critérios: a) melhora nítida, com parâmetros fisiológicos estáveis; b) tolerância à alimentação oral; c) frequência respiratória < 40/min; 4. SatO₂ > 92% em ar atmosférico.

QUIMIOPROFILAXIA

Deve ser considerada como estratégia para evitar, em muitas circunstâncias, o estabelecimento da infecção. Está indicada apenas com a administração de oseltamivir, para:

- profissionais da área da saúde que manipularam amostras clínicas com o vírus ou secreções de caso suspeito ou confirmado, sem ou com o uso inadequado de equipamento de proteção individual (EPI) ou que realizaram procedimentos invasivos geradores de aerossóis;
- pacientes que apresentam alguma das seguintes condições clínicas: debilidade da defesa corpórea; imunossupressão (de qualquer causa, incluindo uso de drogas imunossupressoras); neutropenia; leucemia em atividade; doença de enxerto contra hospedeiro; doença reumatológica em atividade; corticoterapia sob a forma de pulsoterapia nos últimos 30 dias ou em dose aci-

ma de 1 mg/kg/dia por, pelo menos, 15 dias; quimio ou radioterapia para tratamento de neoplasia nos últimos três meses; neoplasia em evolução ou com complicações de lise tumoral; transplante (de órgãos sólidos humanos nos últimos seis meses, em tratamento de rejeição, de pulmão); síndrome de imunodeficiência adquirida; nefropatia crônica, sob hemodiálise; cirrose, uso de anticorpos monoclonais, após intensa exposição à fonte suspeita ou confirmada do vírus;

- para controle dos surtos de gripe em locais fechados ou semifechados (asilos, creches, prisões, escolas, acampamentos).^{4,7,15-19}

Tabela 4 - Principais agentes associados a complicações bacterianas em pacientes com infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 em função da faixa etária

Faixa etária	Microrganismos prevalentes
Adultos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> e bacilos gram-negativos. A pneumonia comunitária grave, principalmente com infiltrado radiológico intersticial: <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> e <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> .
Crianças	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> e <i>Hemophilus influenzae</i>

Tabela 5 - Antibioticoterapia na infecção bacteriana associada à infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 em função da faixa etária

Faixa etária/Situação clínica	Antibioticoterapia	
Adultos	Via oral	Amoxicilina-ácido clavulânico ou claritromicina, eritromicina, fluoroquinolona ativa contra <i>S. pneumoniae</i> e <i>S. aureus</i> .
	Intravenosa	Amoxicilina-ácido clavulânico ou cefalosporina de segunda geração (cefuroxima, cefotaxima). Constitui alternativa: claritromicina ou fluoroquinolona ativa contra <i>S. pneumoniae</i> e <i>S. aureus</i> .
	Falha terapêutica na pneumonia grave	Fluoroquinolona com efeito antipneumocócico e antiestafilocócico.
	Pneumonia grave	Amoxicilina-ácido clavulânico ou cefuroxima ou cefotaxima + macrolídeo (claritromicina ou eritromicina); ou levofloxacino mais amoxicilina-ácido clavulânico ou um macrolídeo.
Criança	< 12 anos	Amoxicilina-ácido clavulânico.
	≥ 12 anos	Amoxicilina-ácido clavulânico, doxiciclina.
	Pneumonia grave	Amoxicilina-ácido clavulânico + claritromicina ou cefuroxima.
	Alérgica à Penicilina	Claritromicina ou cefuroxima.

GRUPOS OU FATORES DE RISCO: ORIENTAÇÕES ESPECIAIS

A infecção pelo vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 pode ser mais grave em alguns grupos ou fatores de risco, que merecem especial atenção, com acompanhamento vigilante.

Esses grupos ou fatores de risco são constituídos, principalmente, por: gestantes, puérperas e nutrízes; crianças com menos de dois anos de idade; pessoas com menos de 18 anos de idade, medicadas há longo período com AAS; populações indígenas aldeadas; adultos jovens; comorbidades, especialmente, de pneumopatias (incluindo asma), cardiovasculopatias (incluindo hipertensão arterial sistêmica), nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme), distúrbios metabólicos (incluindo diabetes *mellitus*, obesidade grau III), disfunção cognitiva, lesões medulares, epilepsia, doenças neuromusculares com risco de insuficiência ventilatória, imunossupressão (neoplasia, quimioterapia e outras drogas, síndrome de imunodeficiência adquirida, síndrome de imunodeficiência primária). Os trabalhadores da saúde devem ser também considerados grupo especial, devido aos riscos potenciais de contaminação em sua atividade.

PREVENÇÃO

O vírus Influenza pandêmico (H1N1) 2009 apresenta dinâmica de transmissão semelhante à do vírus Influenza sazonal. Devem ser instituídas medidas de precaução para gotícula e para procedimentos com risco de geração de aerossóis.

A propagação da infecção pode ser impedida pela instituição das seguintes medidas: lavar (higienizar), frequentemente, as mãos; usar lenço descartável para higiene nasal; encobrir o nariz e a boca quando espirrar ou tossir; evitar tocar mucosas de olhos, nariz e boca; higienizar (lavar) as mãos após tossir ou espirrar; evitar tocar superfícies com luvas, outro EPI, ou com mãos contaminadas. As superfícies são as que se situam próximas ao paciente (mobiliário e equipamentos para a saúde) e longe do paciente, porém relacionadas ao cuidado empreendido com ele, por exemplo: maçaneta, interruptor de luz, chave, caneta, entre outros; não circular dentro do hospital usando os EPIs, que devem ser imediatamente removidos após a saída do quarto, enfermaria ou área de

isolamento; restringir a atuação de profissionais de saúde com doença respiratória aguda na assistência ao paciente; evitar aglomerações em locais fechados.

Deve ser ressaltada a necessidade do uso racional de EPI nos serviços de saúde, constituídos por: máscara cirúrgica ou máscara de proteção respiratória (respirador particulado); luvas; protetor ocular ou protetor de face; gorro descartável; capote/avental.

VACINAÇÃO

A vacina é preparada com a mesma tecnologia empregada para a obtenção da vacina contra o vírus Influenza sazonal. Deve ser evitada em pessoas hipersensíveis a ovo, pena ou galinha, porque é produzida a partir de embriões de pinto.

A vacina é monovalente, segura e a probabilidade de ocorrer um evento não desejado é o mesmo para qualquer vacina.

Os principais eventos adversos decorrentes da vacina são: a) muito comuns: cefaleia, artralgia, mialgia, dor no local da aplicação da vacina e fadiga; b) comuns: náusea, diarreia, sudorese, hiperemia e edema no local da aplicação da vacina e tremores; c) raros: linfadenopatia, insônia, tontura, parestesia, vertigem, dispneia, vômitos, prurido, dispepsia, desconforto gástrico, erupção cutânea, dor (abdominal, dorsal, cervical, nas extremidades e no tórax), rigidez músculo-esquelética, espasmos musculares, reações no local de injeção (hematoma, edema, prurido, aumento da temperatura corpórea), astenia, mal-estar e a síndrome de Guillain-Barré.¹⁶⁻¹⁸

REFERÊNCIAS

- Brownstein JS, Freifeld CC, Madoff LC. Influenza A (H1N1) Virus, 2009 – Online Monitoring. *Engl J Med.* 2009; 360: 2156.
- CDC. Outbreak of a swine-influenza A (H1N1) virus infection – Mexico, March-April, 2009. *MMWR*, 2009; 58: 467-70.
- Capozzi A, Paña A. Proposed guideline for management of patients with confirmed or suspected swine-origin Influenza A (H1N1) infection in a hospital setting. *Ig Sanita Pubbl*, 2009; 65: 139-68.
- Carmo EH, Oliveira WK. The risk of a pandemic with the influenza A (H1N1) virus. *Cad Saúde Pública.* 2009; 25: 1192-3.
- Ellis J, Iturriza M, Allen R, Bermingham A, Brown K, Gray J, Brown D. Evaluation of from-real-time PCR assays for detection of influenza A (H1N1) viruses. *Euro Surveill.* 2009; 14: 22-8.
- Honigsbaum M. Pandemic. *Lancet.* 2009; 373: 1939.
- Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature.* 2009; 459: 931-9.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergency of a Novel Swine-Origin influenza A (H1N1) Virus in Human. *N Engl J Med.* 2009; 360(25): 2605-15.
- Lovie J, Winter K, Harriman K, Vugia D, Grazer C, Matyas B, *et al.* Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus-infection, Califórnia, April-May, 2009. *MMWR.* 2009; 58: 536-41.
- Shetty P. Preparation for a pandemic: influenza A H1N1. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9: 339-40.
- Trifonov V, Khlabianian H, Rabadan R. geographic Dependence, Surveillance, and Origins of the 2009 Influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med.* 2009; 357: 2559-62.
- Whiley DM, Bialasiewicz S, Bletchly C, Faux CE, Harrower B, Gould AR, Lambert SB, Nimmo GR, Nissen MD, Sloots TP. Detection of novel influenza A (H1N1) virus by real-time RT-PCR. *J Clin Virol*, 2009 June 6. [Epub ahead of print]
- World Health Organization Declares A (H1N1) influenza pandemic. *BMJ.* 2009; 338: b2425.
- World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. Geneva: WHO; 2007.
- World Health Organization. Infection control strategies for specific procedures in health-care facilities. Geneva: WHO; 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano Brasileiro de Preparação para Pandemia de Influenza: 2006. 3ª Versão. Brasília: MS; abr. 2006. 241p.
- Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. Informações para os profissionais de saúde sobre os cuidados com o paciente suspeito ou confirmado de influenza suína, Belo Horizonte: SMS-PBH; abr. 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts, May 6, 2009 11:00 PM ET. [Cited 2010 out. 20]. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Domestic Guidance on the Use of Respirators to Prevent Transmission of SARS Department of Health and Human Services. Atlanta (US): Centers for Disease Control and Prevention; May 6, 2003.