**Consenso para o Tratamento e Profilaxia da Influenza (Gripe) no Brasil**

Flávia J. Almeida, Eitan N. Berezin, Calil K. Farhat, Otávio A. Cintra, Renato T. Stein, Dennis A. R. Burns, Clóvis C. Arns, André V. Lomar, João Toniolo Neto, Rita Medeiros

## 1. Histórico

A palavra influenza é de origem italiana, utilizada primeiramente, em 1733, por Gagliarde, significando "influência", desastres do céu. Hipócrates descreveu a primeira epidemia conhecida de influenza em 412 a.C., e numerosas epidemias ocorreram na Idade Média. Epidemias de influenza foram tabuladas por Hirsch desde 1173[1].

A história da influenza e os dados epidemiológicos sobre sua morbimortalidade mostram sua importância ao longo dos séculos.

O vírus Influenza A foi isolado em 1933 por Wilson Smith e seus colaboradores Christopher Andrews e Patrick Laidlaw. O vírus influenza B foi isolado em 1939 por Francis e o vírus influenza C por Taylor em 1950.

No século XX, foram registradas três grandes pandemias de influenza: 1918, 1957-58 e 1967-68.

A pandemia de 1918 teve grande impacto em todo o mundo, com estimativa de 50% da população mundial infectada e de 30 milhões de óbitos. A pandemia ficou conhecida como "Gripe Espanhola", termo atribuído mais à ampla divulgação na imprensa daquele país do que ao impacto de mortalidade – 30 mil óbitos estimados, número inferior a vários outros países do mundo. A letalidade estimada na pandemia de 1918 foi maior do que 2,5%, superior à letalidade das epidemias sazonais (0,001%) ou das pandemias de 1957-58 (0,01-0,05%) e 1967-68 (0,01-0,05%). É importante ressaltar que nesta

pandemia houve excesso de mortalidade ocasionada por pneumonia e gripe nas faixas etárias de menores de 1 ano e de 25 a 34 anos, quando comparado com o período de 1913-1917, diferentemente das epidemias de 1957-58 e 1967-68. O predomínio de mortes nestas faixas pode ser explicado, provavelmente, pela maior suscetibilidade destes grupos ao vírus pandêmico, alta virulência do vírus associada às condições precárias em que vivia grande parte da população na época, bem como dificuldades para o diagnóstico e tratamento dos pacientes. Vale ressaltar também a influência da 1ª Guerra Mundial, causando disseminação da infecção com o retorno das tropas. A etiologia da doença, em 1918, foi amplamente estudada. Entretanto, na época não havia possibilidade de isolamento viral [2-5].

No Brasil, a epidemia iniciou-se em setembro de 1918, após desembarque de marinheiros doentes em Recife, provenientes de Dakar. A partir da capital pernambucana disseminou-se para outros estados, seguindo a região litorânea do país, atingindo aproximadamente 65% da população, com 35.240 óbitos estimados[6].

Em 1947, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu um sistema de vigilância epidemiológica de influenza em todos os continentes. Ainda assim, outros surtos pandêmicos ocorreram.

A pandemia de influenza de 1957-58, também conhecida como “Gripe Asiática”, foi responsável por aproximadamente um milhão de óbitos em todo o mundo. Foi causada pelo vírus A/Singapura/1/57 (H2N2), com a emergência de Hemaglutinina e Neuraminidase diferentes de todos os tipos que circularam previamente. Em abril de 1957, a doença foi registrada em Hong Kong e Singapura e, posteriormente, no Japão, Indonésia, Filipinas e Indochina. Em maio e junho, a epidemia atingiu Madras, Bombaim e Nova Delhi. Em algumas áreas, 10% a 20% da população foram atingidas.

A doença se caracterizava por quadro moderado e número reduzido de óbitos, com maior repercussão em idosos. A partir de navios, se disseminou para os Estados Unidos, Holanda e Austrália[7,8].

A pandemia de 1968, conhecida como "Gripe de Hong-Kong" (H3N2), foi responsável por cerca de um milhão de óbitos. Esta epidemia, semelhante à de 1957, acometeu a população de faixas etárias mais elevadas.

Há cerca de 40 anos que não ocorre uma pandemia, mas é evidente que só a prevenção e a vigilância em nível mundial poderão atenuar as suas conseqüências. A ocorrência de epidemias de influenza aviária em humanos, ainda relativamente restrita, causa preocupação quanto à disseminação para uma nova pandemia. Desde 1997, a circulação aumentada de vírus influenza de origem aviária altamente patogênico tem sido detectada em aves domésticas e selvagens, principalmente na Ásia. Além disso, 373 casos humanos de influenza aviária, com 236 mortes, foram reportados pela OMS até 18 de março de 2008[9].

"Considerando-se os casos de ocorrência das grandes epidemias, as próximas pandemias poderão ocorrer entre 2008 e 2017. Dessa forma, as informações do passado são as bases para entender o que virá no futuro [10]."

## 2. Epidemiologia

Na epidemiologia da doença podemos considerar a influenza sazonal como um problema permanente, a aviária como um problema atual, e a pandêmica como um problema futuro e incerto.

A infecção pelo vírus influenza tem distribuição global e elevada transmissibilidade. Os vírus influenza são únicos na habilidade de causar epidemias anuais recorrentes e

menos freqüentemente pandemias, atingindo quase todas as faixas etárias num curto espaço de tempo. Isto é possível devido à sua alta variabilidade genética e capacidade de adaptação. O fato de o genoma viral ser fragmentado favorece os fenômenos de rearranjo entre os diferentes segmentos de dois ou mais vírus que infectam uma mesma célula. Acrescenta-se a isso, a natureza RNA do genoma, a qual induz altas taxas de mutação durante a fase de replicação, em especial nos genes codificadores das glicoproteínas de superfície viral, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA). Estas mutações ocorrem de forma independente e habitualmente provocam o aparecimento de novas variantes virais contra as quais a população ainda não apresenta imunidade, já que a infecção prévia por determinada cepa confere pouca ou nenhuma proteção contra os vírus de surgimento mais recente[11].

Epidemias de influenza de gravidade variável têm ocorrido de maneira sistemática a cada 1 a 3 anos, predominantemente no inverno. Já as pandemias de influenza - que acometem extensos contingentes da população - têm ocorrido de forma irregular, geralmente com 30 a 40 anos de intervalo [11].

Os vírus influenza A causam infecção em várias espécies de vertebrados. Estudos filogenéticos revelaram que as aves aquáticas são responsáveis pela origem de todos os vírus influenza [12]. A infecção das aves por vírus influenza pode ser causada por cepas de baixa ou alta patogenicidade, de acordo com a capacidade de provocarem doença leve ou grave nesses animais. A cepa do vírus A (H5N1) que está circulando de forma epidêmica, desde 1997, entre as aves domésticas da Ásia é altamente contagiosa e grave, dizimando milhares de aves. A exposição direta a aves infectadas ou às suas fezes, ou à água ou terra contaminada com fezes, pode resultar na infecção humana. A gripe aviária, portanto, é resultado de um inesperado vírus epizoótico altamente patogênico com capacidade de ser transmitido entre espécies, o que suscita grande

preocupação quanto ao surgimento de uma nova pandemia, que poderia afetar 20 a 50% da população mundial, constituindo-se, dessa forma, em prioridade de vigilância pela Organização Mundial de Saúde [13].

**Sazonalidade**

A incidência da doença apresenta padrão sazonal em áreas de clima temperado, com picos bem demarcados durante o inverno. No hemisfério Norte, a gripe ocorre no inverno, nos meses de outubro a abril de cada ano, porém o pico de incidência geralmente acontece entre dezembro e março. No hemisfério Sul, a atividade dos vírus influenza também ocorre no outono-inverno, correspondendo ao período de abril a setembro. Entretanto, a razão para sazonalidade do influenza e de outros vírus respiratórios ainda não é bem compreendida. Alguns autores sugerem que o clima pode ter uma influência direta na sobrevida do vírus, na eficiência da transmissão, na suscetibilidade do hospedeiro, além de proporcionar a aglomeração da população. Em contrapartida, nos países de clima tropical, a epidemiologia do vírus influenza é diferente, podendo ocorrer em qualquer época do ano, porém as epidemias têm tendência de acontecer após mudanças nos padrões climáticos, como por exemplo, relacionadas a estação de chuvas. [14,15]

No Brasil a epidemiologia do vírus influenza é atualmente bem conhecida nas regiões Sul e Sudeste onde a sazonalidade está bem caracterizada ocorrendo nos meses de outono e inverno. Desde o início do Grupo Regional de Observação da Gripe (GROG), dados relativos às regiões Sul e Sudeste têm demonstrado a ocorrência deste vírus no outono e inverno, especialmente nos meses de maio a julho, no entanto casos esporádicos podem ser detectados em outros meses do ano. A vigilância continuada do vírus influenza é uma necessidade e está implementada no Brasil através do Ministério da Saúde e de outras iniciativas, como o GROG.[16] Como trata-se de um país com

grande extensão territorial, é possível que mais de um padrão epidemiológico possa ser observado.

O Brasil conta com centros de referência para o diagnóstico e caracterização do vírus influenza e participa ativamente da rede de vigilância da OMS para este vírus, contribuindo com seus dados para a decisão da composição anual da vacina contra influenza para o Hemisfério Sul.[16]

Estudo brasileiro recente avaliou os padrões sazonais da influenza em todas as regiões do país, demonstrando uma "onda" anual de influenza, em direção ao sul. Os isolados virais na região norte foram detectados de novembro a maio, com um pico maior em março e um menor em novembro. Na região nordeste, isolou-se o vírus apenas em maio e agosto, provavelmente pelo pequeno número de amostras. No sudeste, influenza foi isolado durante todo o ano, mas 70% entre maio e agosto, com pico em maio. Na região sul, a atividade viral foi de maio a outubro, com pico em junho. Em conclusão, observou-se início da circulação viral nas zonas equatoriais, estendendo-se progressivamente para as zonas tropicais e subtropicais, com um intervalo de aproximadamente três meses entre o pico das regiões norte e sul do país[14] (Figura 1).

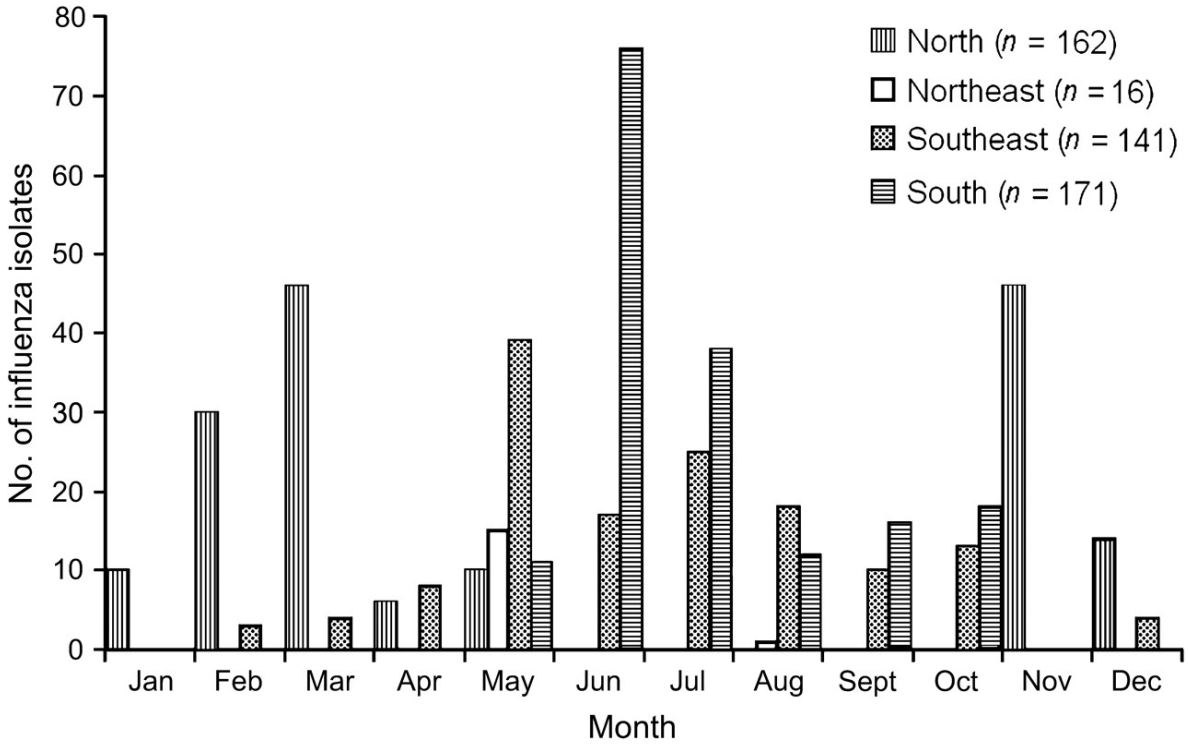


Figura 1 – Número mensal de isolados de influenza (confirmados laboratorialmente) no período de 2000 a 2005, em quatro regiões do Brasil.[14]

**Transmissão**

Além disso, o vírus é altamente contagioso, transmitido de pessoa a pessoa através de gotículas ou contato direto com objetos contaminados recentemente por secreções nasofaríngeas. O paciente é mais infectante durante as 24 horas anteriores ao início dos sintomas e durante o período mais sintomático. O período de incubação é geralmente de 1 a 3 dias, sendo característico o adoecimento de várias pessoas ao mesmo tempo, especialmente em famílias onde há crianças em idade escolar[17]. Os adultos começam a transmitir o vírus 24 horas antes do início dos sintomas, até sete dias após. As crianças são mais contagiosas e transmitem o vírus desde vários dias antes até 10 dias após o início dos sintomas[17].

Durante surtos comunitários, as taxas de ataque mais elevadas ocorrem entre crianças em idade escolar (10 a 40%), resultando em 1% de hospitalização. Mas, as taxas de ataque secundário podem chegar a 70%, principalmente entre pacientes debilitados por doenças de base que residem em relativo confinamento em instituições. A disseminação para adultos da mesma família também é comum[17].

**Impacto em adultos**

Durante os surtos de influenza ocorre aumento significativo de consultas médicas nos serviços primários de saúde e nos de emergência por doença respiratória febril.[18,19] A infecção por vírus influenza tem sido associada a 15% a 20% de todas as doenças respiratórias avaliadas por médico, e até 40% destas ocorre em pacientes maiores de 15 anos de idade. Além disto, a falta ao trabalho e as hospitalizações por pneumonia também aumentam durante a epidemia por vírus influenza[19,20]. Nos EUA estima-se 140 mil hospitalizações/ano em média com taxas maiores de hospitalização nas populações de alto risco (idosos com mais de 65 anos, crianças menores de cinco anos, portadores de pneumopatias crônicas, hemoglobinopatias, neoplasias, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, cardiopatia congênita, indivíduos imunodeprimidos). [21] Nas epidemias de vírus influenza mais de 50% das internações ocorre em pessoas com mais de 65 anos de idade.[21] O aumento do número de óbitos por pneumonia é cerca de três vezes o valor fora de epidemia.[20] O vírus influenza também é uma causa importante de infecção nosocomial com a ocorrência de surtos.[22]

A mortalidade da infecção por vírus influenza é relativamente baixa, de 0,01% ou menos.[23] O excesso de mortalidade é um fato marcante nas epidemias de gripe, sendo da ordem de 30.000 por ano, nos EUA. A mortalidade é maior nos lactentes, idosos e pacientes com fatores de risco.[23] Cerca de 80% a 90% dos óbitos ocorrem em pessoas com mais de 65 anos de idade.[23] O óbito geralmente decorre de infecção respiratória

baixa ou de doenças cardiovasculares.[23] A pneumonia é responsável por 25% do excesso de mortalidade, e é utilizada como marcador epidemiológico da atividade do vírus influenza[23]. Cerca de 20% dos óbitos em idosos, ocorrem em indivíduos independentes e sem doenças de base.[23] Os óbitos são associados à idade, co-morbidades e estado vacinal da população. Em populações vacinadas ocorre grande declínio na ocorrência e na morbimortalidade da doença[23-25].

Além disso, as epidemias de influenza são associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade (em especial nos idosos). A ocorrência sazonal de influenza é expressa pelo por aumento na incidência de doenças respiratórias, pelo aumento do número de hospitalizações associadas à influenza e pela mortalidade que ocorre neste período epidêmico.

**Impacto na criança**

As crianças não têm apenas papel importante na propagação da epidemia de influenza. Atualmente sabe-se que as crianças menores de dois anos de idade apresentam morbidade semelhante à observada nos grupos de risco para infecção grave por influenza, caracterizada por elevada taxa de hospitalização, aumento do número de consultas médicas e complicações por infecção secundária. [19,26-30]

A morbidade da infecção por vírus influenza em crianças no Brasil não tem sido sistematicamente analisada, no entanto há vários estudos publicados onde este agente aparece como causa de infecções respiratórias agudas nas unidades de pronto atendimento em 2 a 22% dos pacientes e como causa de hospitalização em até 13% dos pacientes menores de cinco anos com pneumonia ou bronquiolite [31-36].

## 3. Descrição do vírus [11,15,17,37-39]

Os vírus Influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae*, gênero *Influenzavirus*. A subdivisão em tipos A, B e C baseia-se nas diferenças antigênicas da nucleoproteína (NP) e da proteína de matriz (M1). São vírus envelopados, cujo genoma é constituído de segmentos de RNA de fita simples e polaridade negativa, existindo diferenças significativas entre os três tipos de vírus, no que concerne organização genética, estrutura protéica, hospedeiro, além das características clínicas e epidemiológicas[11,15,17,37-39] (Tabela 1).

**Tabela 1 - Diferenças entre Influenza A, B e C**

| | ***Influenza A*** | ***Influenza B*** | ***Influenza C*** |
|---|---|---|---|
| **Genética** | 8 segmentos | 8 segmentos | 7 segmentos |
| **Estrutura** | 11 proteínas | 11 proteínas | 9 proteínas |
| **Hospedeiro** | Humanos, suínos, equinos, aves, outros mamíferos marinhos e terrestres | Humanos, mamíferos marinhos | Humanos e suínos |
| **Evolução genética/antigênica** | Antigenic shift e drift | Antigenic drift | Antigenic drift |
| **Características epidemiológicas** | Causa epidemias e pode causar pandemias | Causa epidemias e não causa pandemias | Sem sazonalidade marcada |

Os genomas dos vírus A e B são compostos de oito segmentos de RNA envoltos pela nucleoproteína, os quais têm um complexo de transcrição/replicação viral, constituído pelas proteínas PB1, PB2 e PA, associado à extremidade de cada segmento. O conjunto do RNA + NP + PB1 + PB2 + PA forma a ribonucleoproteína. No caso do vírus Influenza A, cada segmento codifica uma ou duas proteínas funcionalmente importantes.[11,15,17,37-39] Polimerase B2 (PB2)

2. Polimerase B1 (PB1-F2 e PB1)
3. Polimerase A (PA)
4. Hemaglutinina (HA)

5. Nucleocapsídeo (NP)

6. Neuraminidase (NA)

7. Proteína Matriz (M1 e M2)

8. Proteína não estrutural (NS) e proteína de exportação nuclear (NEP/NS2)

O envelope do vírus é uma dupla camada lipídica, que contém projeções proeminentes formadas pelas glicoproteínas HA, NA e proténa M2. Este envelope cobre a proteína M1. (Figura 2)

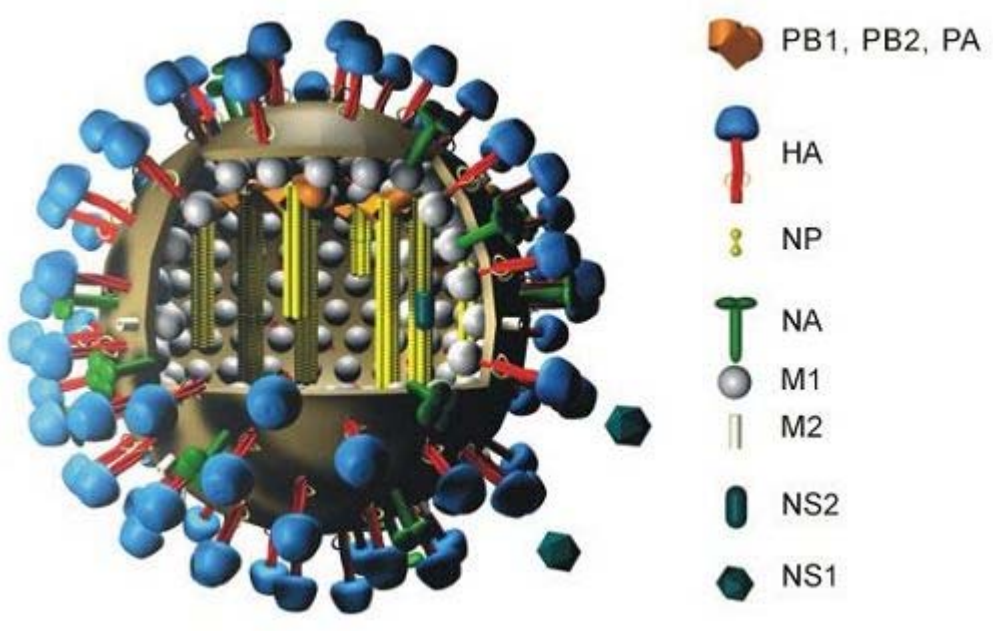


Figura 2 – Estrutura do vírus influenza A

Os principais determinantes antigênicos dos vírus influenza A e B são as glicoproteínas de superfície HÁ e NA[11,15,17,37-39].

Os vírus influenza A são divididos em subtipos de acordo com as diferenças destas glicoproteínas. Existem 16 diferentes HA (H1 – H16) e 9 NA (N1 – N9) todas encontradas em aves aquáticas. Os vírus influenza adaptados ao homem, que circularam

nos últimos 100, continham apenas três diferentes HA (H1, H2 e H3) e duas NA (N1 e N2) [11,15,17,37-39].

O vírus influenza do tipo B, isolado pela primeira vez em 1940, apresenta estabilidade antigênica intermediária entre os vírus do tipo A e C. Este último, descoberto em 1949, mostra-se mais estável e, portanto, menos freqüentemente envolvido em epidemias. Os vírus influenza dos tipos B e C - que não dispõem de inúmeros reservatórios animais - não têm apresentado grandes variações genéticas, muito mais freqüentes nos vírus influenza do tipo A[11,15,17,37-39].

Os vírus influenza de tipo B não são divididos em subtipos, porém duas linhagens distintas do vírus circulam atualmente[11,15,17,37-39].

A HA é o principal antígeno viral, contra a qual são dirigidos a maioria dos anticorpos neutralizantes. Ela é responsável ainda pela fixação da partícula viral ao receptor celular, o ácido siálico, o que permite a fusão entre as membranas viral e celular, e conseqüente penetração de proteínas e genoma virais na célula (Figura 3). Mutações nos sítios antigênicos da HA diminuem ou inibem a ligação de anticorpos neutralizantes, permitindo assim o surgimento de novas cepas virais que disseminam-se na população, uma vez que tais variantes podem escapar da imunidade desenvolvida por infecção ou vacinação prévia. O acúmulo de mutações pontuais é um mecanismo de variabilidade genética do vírus influenza conhecido como variação antigênica menor *(antigenic drift)* (Figura 4), e é a explicação molecular para as epidemias sazonais de gripe[11,15,17,37-39].

Quando surge um vírus de tipo A com HA e/ou NA diferentes daquelas presentes nos vírus circulantes na população, temos a chamada variação antigênica maior (*antigenic shift)* (Figura 5). Tal evento ocorre quando é introduzido na população um

vírus de outra espécie animal ou quando ocorre rearranjo genético entre dois vírus de espécies animais diferentes que co-infectam uma mesma célula. Isso possibilita o surgimento de um vírus híbrido cujas glicoproteínas de superfície são trocadas. Nos dois casos, surgem vírus com novas HA e/ou NA, que não circularam antes na população e contra as quais a maioria dos indivíduos não tem anticorpos. Esse vírus tem grande potencial pandêmico caso consiga se adaptar na espécie humana[11,15,17,37-39].

Como vírus influenza de vários subtipos circulam em diversas espécies animais, especialmente em aves migratórias, o risco de transmissão inter-espécies e adaptação ao homem é real e contínuo. As grandes pandemias foram conseqüências de variações antigênicas maiores e responsáveis por milhões de mortes nos episódios das Gripes Espanhola, Asiática e de Hong Kong[11,15,17,37-39].

Enquanto a HA é responsável pela fixação da partícula viral ao ácido siálico, a NA tem uma ação enzimática que cliva esta estrutura presente não só nas glicoproteínas e glicolipídeos da superfície celular como também na HA e na própria NA. Isto evita que as partículas virais neoformadas que brotam da célula infectada se fixem e aglutinem na superfície celular. A clivagem dos ácidos siálicos pela NA permite, então, a disseminação viral em meio extracelular e infecção de novas células (Figura 3). Também é um importante sítio antigênico do vírus influenza, podendo sofrer variação antigênica menor. Tais mutações podem determinar substituição de alguns de seus resíduos aminoacídicos, o que levaria à resistência viral aos inibidores da NA[11,15,17,37-39].

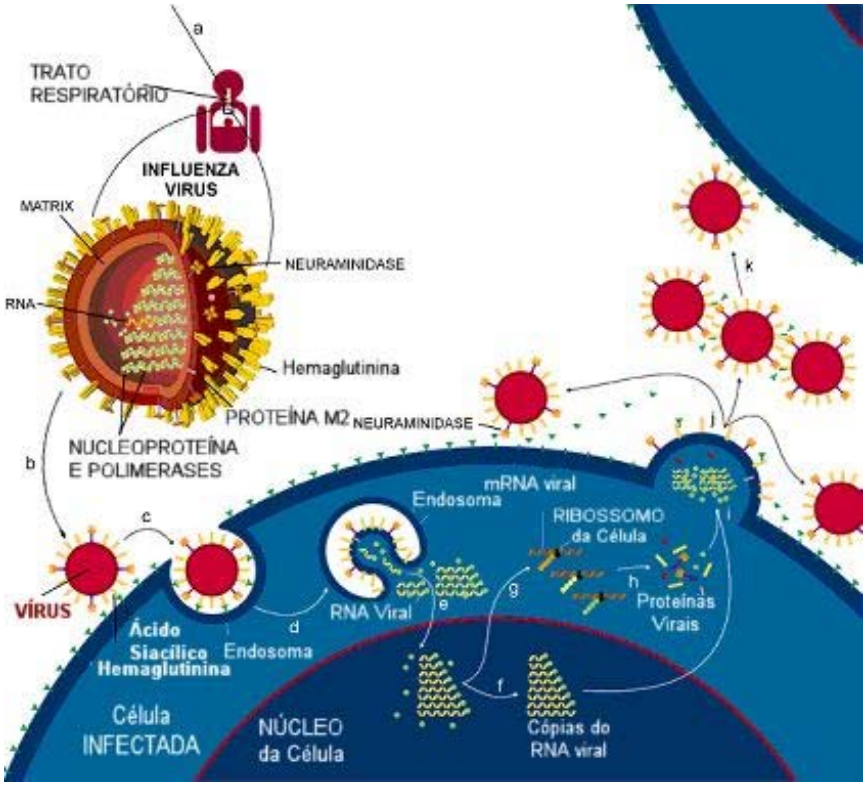


Figura 3 - Ciclo replicativo do vírus influenza. O vírus liga-se à superfície da célula hospedeira através da hemaglutinina (c), entra na célula e inicia a replicação usando o material celular (d-h) Os vírus recém-formados saem da célula (i) e são liberados pela neuraminidase viral (j) permitindo que o ciclo infeccioso continue.

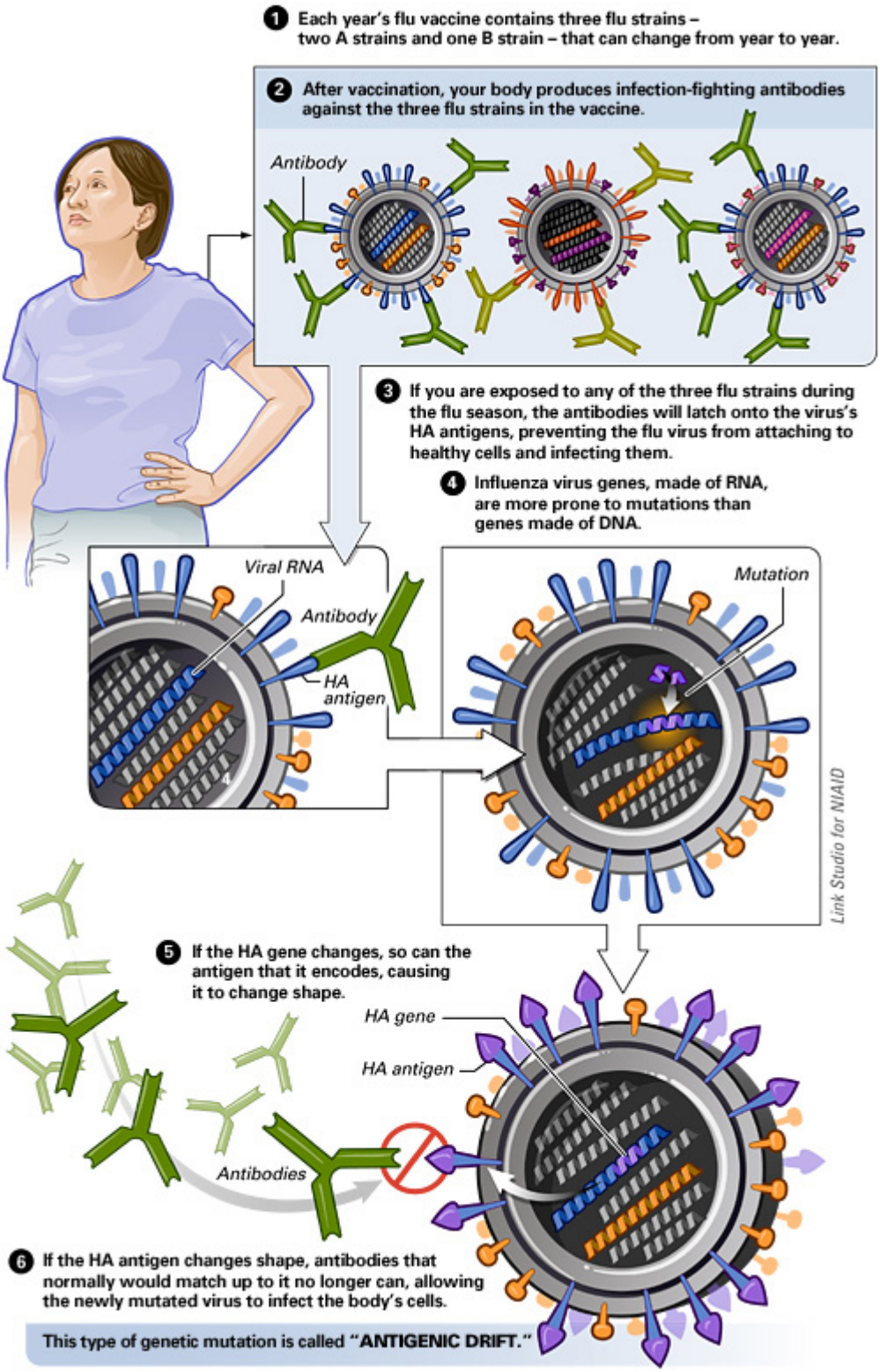


Figura 4 – Variação antigênica menor (*Antigenic drif)t.* Fonte: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

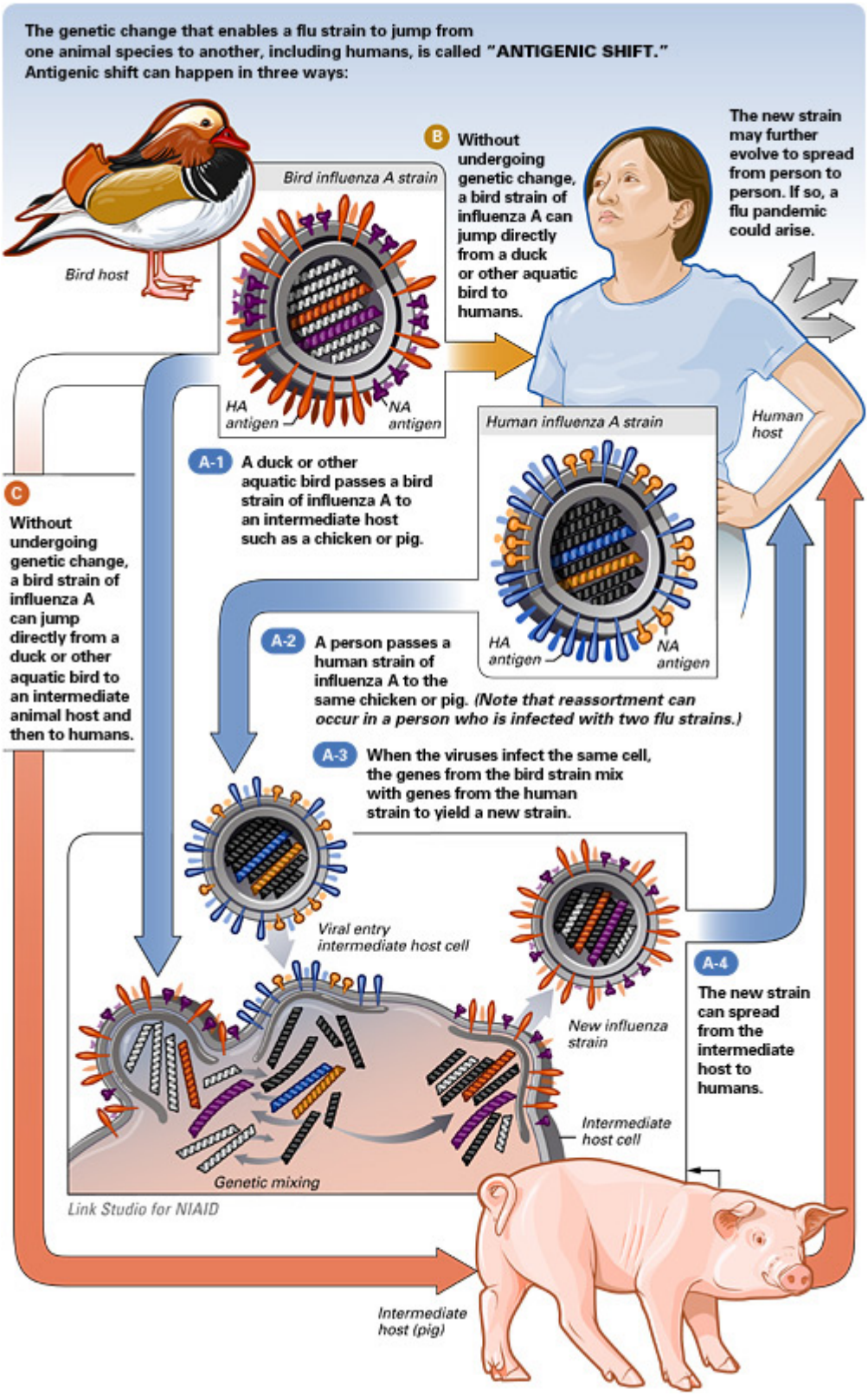


Figura 5 – Variação antigênica maior (*Antigenic shift).* Fonte: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

As cepas de vírus influenza coletadas nas várias regiões do globo são classificadas e catalogadas por intermédio de um código oficial da OMS que se baseia em: 1) tipo viral; 2) hospedeiro de origem (suíno eqüino ou aviário); quando não especificado o vírus tem origem humana; 3) localização geográfica do primeiro isolamento (Texas, Taiwan, Beijing, Sydney, etc); 4) número laboratorial da cepa, atribuído de acordo com a ordem cronológica na qual a cepa foi isolada, em determinada localidade e 5) ano de isolamento. Além disso, para o vírus influenza tipo A, os subtipos de HÁ e NA são discriminados entre parênteses. Assim, a cepa A/Sydney/5/97 (H3N2) é uma variante do tipo A, de origem humana, isolada na cidade de Sydney em 1997, com antígenos de superfície H3 e N2[11,15,17,37-39].

## 4. Quadro clínico[11,15,17,31,32]

A influenza pode apresentar-se de várias formas clínicas, dependendo principalmente da idade do hospedeiro.

### 4.1 Crianças e adolescentes

Em crianças, a doença pode apresentar-se desde uma forma subclínica até uma doença complicada, afetando múltiplos órgãos. Além de manifestações respiratórias clássicas, podem ocorrer formas atípicas [11,15,17].

Nos primeiros meses de vida pode ocorrer um quadro de bronquiolite, laringite e até quadro semelhante a uma sepse bacteriana[11,15,17].

Após os primeiros meses de vida uma pequena porcentagem de crianças pode ter infecção assintomática. Entretanto, a maioria das crianças menores de cinco anos apresenta febre e sinais de infecção de vias aéreas superiores (IVAS), sendo que em 10 a 50% ocorre também envolvimento do trato respiratório inferior [18,40].

Infecções por vírus influenza são mais graves em crianças menores de 2 anos de idade, em decorrência da falta de imunidade e provavelmente do pequeno calibre das vias aéreas. Mais de 1% das infecções por vírus influenza em crianças menores de 1 ano de idade resulta em hospitalização. A maioria destas ocorre em crianças de com menos de seis meses de idade, ou naqueles portadores de doenças crônicas. A mortalidade varia de 1 a 8%.[18,40]

Sintomas gastrointestinais podem ocorrer, incluindo vômitos, dor abdominal, diarréia. A freqüência é maior em crianças[11,15,17].

Crianças maiores e adultos jovens apresentam mais freqüentemente um quadro com início abrupto, com febre alta, calafrios, cefaléia, dor de garganta, mialgia, fadiga, anorexia e tosse seca. [11,15,17]

**Tabela 2 – Manifestações da Influenza em crianças [41]**

| Idade | Manifestação | Freqüência |
|---|---|---|
| Menores de 5 anos | IVAS afebril | + |
| | IVAS febril | +++ |
| | Otite média aguda | ++ |
| | Pneumonia | + |
| | Laringotraqueobronquite | + |
| | Bronquiolite | + |
| | Quadro “Sepse like” | + |
| Maiores de 5 anos | IVAS afebril | + |
| | Síndrome gripal (febre, tosse, cefaléia, mialgia, fadiga) | +++ |
| | Otite média aguda | ++ |
| | Pneumonia | + |
| | Miosite | + |
| | Miocardite | Raro |
| | Encefalopatia | Raro |
| +++ : manifestação mais comum<br>++ :manifestação comum;<br>+ :manifestação infrequente. | | |

Os sinais e sintomas da infecção por influenza são semelhantes os de outras infecções virais, sendo difícil diferenciá-las clinicamente.

Vários estudos têm avaliado os preditores clínicos de influenza, sendo que inicialmente os resultados mostravam que os sintomas não eram indicativos de infecção por influenza. Mas, dados recentes sugerem o oposto [42-45]. Esta diferença pode ser explicada pelo conhecimento de que o uso dos preditores clínicos devem ser limitados aos períodos de circulação viral[45].

Alguns[43-44] estudos mostram que febre, tosse e rinorréia são os sintomas mais freqüentes. Crianças menores de seis meses têm maior probabilidade de ter rinorréia (OR 2.03), enquanto crianças entre 6 e 24 meses têm maior probabilidade de hospitalização por chiado e otite média (OR 3.47).

Outro estudo[42], que avaliou crianças com febre durante a sazonalidade da influenza, mostrou que a tríade tosse, cefaléia e faringite têm boa sensibilidade (80%) para o diagnóstico.

A avaliação[45] dos estudos de tratamento[46-50] com inibidores da neuraminidase concluiu que é possível predizer infecção por influenza em crianças baseando-se na apresentação clínica, sendo que a combinação de tosse e febre tem um valor preditivo positivo de 87%.

Concluindo, são pontos-chaves para diagnóstico de influenza em crianças:

- Período de circulação viral (sazonalidade) e
- Febre, tosse e rinorréia.

4.2 Adultos

A síndrome gripal clássica é caracterizada por início abrupto dos sintomas, com febre alta, calafrios, cefaléia, mialgia, fadiga e anorexia. Os sintomas que mais causam desconforto são a cefaléia e a mialgia, e estão relacionados ao valor da temperatura. A mialgia envolve as extremidades, os músculos longos dorsais e os músculos oculares. Artralgia pode ser observada. Desconforto ocular, com lacrimejamento, ardor e

fotofobia é comum. Os sintomas sistêmicos duram em média quatro dias, persistindo os sintomas respiratórios, como tosse seca, dor de garganta, congestão nasal, rinorréia, perdurando por até sete dias[11,15,17].

Concluindo, são pontos-chaves para diagnóstico de influenza em adultos:

- Período de circulação viral (sazonalidade) e

- Quadro de início súbito, com febre alta acompanhado de dor muscular e/ou tosse e/ou fadiga.

5. **Complicações**

A infecção pelo vírus influenza predispõe a complicação bacteriana, sendo otite média aguda, sinusite e pneumonia as mais freqüentes[15].

A otite média aguda ocorre em até 50% das crianças menores de 3 anos com influenza. Tipicamente manifesta-se após 3 a 4 dias do início do quadro respiratório[15].

Pneumonia deve ser suspeitada pelo reaparecimento de febre com tosse produtiva. A maioria dos episódios de pneumonia é leve, evoluindo com recuperação completa. Os agentes bacterianos mais encontrados são *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, e estreptococo do grupo A[15]. Em adultos[51-52], o *Staphylococcus aureus* é o agente responsável pela maior parte da pneumonias, sendo a maioria resistente à oxacilina e com necessidade de ventilação mecânica em metade dos casos. Em crianças[51-52], o *Streptococcus pneumoniae* é o agente mais encontrado.

Além da pneumonia bacteriana, pode ocorrer pneumonia viral primária, que se apresenta como um quadro agudo, com piora dos sintomas, febre persistente, dispnéia, cianose, evoluindo, muitas vezes para síndrome da angústia respiratória[15].

Pacientes com doença pulmonar crônica com influenza podem sofrer uma exacerbação do quadro de base, com perda permanente da função pulmonar. Além disso, outras doenças crônicas (insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus), também podem ser descompensadas na vigência de infecção por influenza[15].

Laringite é uma complicação que ocorre em crianças e costuma ser mais grave quando comparada com outros vírus respiratórios[15].

A miocardite é uma complicação rara da influenza, podendo ocorrer lesão muscular, arritmias e aumento das enzimas cardíacas[15].

As complicações neurológicas também são raras e incluem encefalite, encefalopatia, mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré. O RNA do vírus influenza tem sido detectado no líquido céfalo-raquidiano de alguns pacientes com encefalopatia. A síndrome de Reye (encefalopatia e degeneração hepato-gordurosa) tornou-se rara desde o reconhecimento de sua associação com o uso do ácido acetil salicílico. Esta síndrome levou ao abandono do emprego deste antipirético em crianças[15].

Convulsões febris também são frequentemente associadas com influenza em lactentes e crianças jovens[15].

Miosite atingindo os músculos gastrocnêmio e sóleo pode ocorrer após o término dos sintomas respiratórios. É mais associada ao influenza B. Em geral, a dor muscular é de forte intensidade, limitando a deabulação. Rabdomiólise com insuficiência real ocorre muito raramente. Ocorre recuperação completa em 3 a 4 dias[15].

Alguns estudos [53] demonstraram associação entre a taxa de detecção de influenza numa população e o número de doença meningocócica no mesmo período, especialmente em menores de um ano.

## 6. Diagnóstico clínico e laboratorial

Grande parte dos pacientes com influenza, especialmente adultos, não procuram auxílio médico, ou quando o fazem não tem o diagnóstico confirmado. Atualmente, com a possibilidade do uso de antivirais, o diagnóstico precoce e de certeza é fundamental.

Entretanto, o diagnóstico clínico, em todos os grupos etários, é difícil e impreciso. Em adultos com síndrome gripal clássica, num período de epidemia, o diagnóstico clínico pode ter uma acurácia de 60 a 70%. Já em crianças, idosos, indivíduos de risco, esta acurácia pode ser menor [54].

Um estudo com idosos internados mostrou que a presença de tosse, febre acima de 38º e doença com duração de até sete dias foram as melhores características para diagnosticar influenza, com sensibilidade de 78% e especificidade de 74%[55].

Em crianças jovens, o diagnóstico clínico é mais difícil, pois além de não existirem sinais e sintomas específicos, outras infecções respiratórias virais febris também ocorrem freqüentemente durante a estação da influenza. Vários estudos têm avaliado características clínicas de infecção por influenza[42,56,57]. A sensibilidade do diagnóstico clínico variou de 38 na 80%, sendo maior durante as epidemias. Além disso, demonstrou-se a diminuição da sensibilidade com a diminuição da idade.

É importante que o profissional de saúde tenha conhecimento da circulação do vírus, pois durante os períodos de sazonalidade, a acurácia do diagnóstico clínico aumenta, com valor preditivo positivo entre 70 e 80%[58-60].

A confirmação laboratorial de influenza é importante para medidas de controle da infecção e para otimizar o tratamento. Além disso, o diagnóstico específico pode limitar o uso indiscriminado de antibióticos. As amostras de secreção nasofaríngea, obtidas por *swab* ou aspirado nasal, devem ser obtidas preferencialmente durante as primeiras 72 horas de doença, uma vez que a quantidade eliminada de vírus diminui após este período[15].

O diagnóstico laboratorial pode ser feito por cultura viral, testes sorológicos, detecção de antígenos virais e reação de cadeia de polimerase[15].

Apesar de a cultura viral ser considerada o padrão ouro para o diagnóstico, é um método demorado, com limitação na prática diária[15].

Os testes sorológicos também não têm utilidade na prática clínica, pois requerem duas amostras com intervalo de 15 a 21 dias[15].

A detecção de antígenos pode ser feita por ensaio imunoenzimático (EIA) ou (IF) imunofluorescência. O EIA é muito fácil de ser realizado, permite o diagnóstico rápido e é a chave para instituição do tratamento e profilaxia. Vários testes rápidos para detecção de influenza A e B têm sido desenvolvidos, com menor sensibilidade do que a cultura, mas com resultados disponíveis em até 30 minutos[41] (Tabela 3).

**Tabela 3 – Alguns testes para diagnóstico rápido de Influenza** [41]

| Nome | Espectro | Tempo | Sensibilidade | Especificidade |
|---|---|---|---|---|
| Directigen Flu A (Becton Dickinson)* | A | 15 min | 67%–96% | 88%–97% |
| ZstatFlu (ZymeTx) | A e B | 30 min | 65% (influenza A) e 57% (influenza B) | 95%–100% |
| Flu OIA (Biostar) | A e B | 17 min | 77% | 93% |
| Quickvue (Quidel)* | A e B | 10 min | 73%–81% | 95%–99% |

* Disponíveis no Brasil

A reação de cadeia de polimerase ainda apresenta custo elevado, mas também tem potencial para diagnóstico rápido, com sensibilidade e especificidade elevadas[15].

Desta forma, o diagnóstico da influenza pode ser baseado no seguinte tripé:

- vírus em circulação na comunidade (epidemiologia) e

- quadro clínico: início súbito, febre, tosse e comprometimento sistêmico e/ou

- testes laboratoriais para diagnóstico.

## 7. Diagnóstico diferencial com outras viroses

O quadro clínico de infecção por vírus influenza pode ser indistinguível de infecções por outros vírus respiratórios, porém os dados epidemiológicos, principalmente o conhecimento de uma epidemia vigente, são importantes para o diagnóstico presuntivo[15].

No diagnóstico diferencial da influenza deve ser considerado um grande número de infecções respiratórias agudas de etiologia viral. Dentre essas, destacam-se os resfriados comuns, causados por inúmeros vírus, sendo os mais freqüentes adenovírus, coxsackievírus, echovírus, paramyxovírus (incluindo vários vírus parainfluenza), vírus respiratório sincicial, metapneumovírus, coronavírus e enterovírus. Na infecção por influenza, os sintomas sistêmicos são mais intensos que nas outras síndromes. Em muitos casos, porém, o diagnóstico diferencial apenas pela clínica pode se tornar difícil[15].

A tabela 4 abaixo ilustra as principais diferenças entre influenza e resfriado comum.

Tabela 4 - Diferenças entre influenza e resfriado comum [15]

| Sintomas | Influenza | Resfriado comum |
|---|---|---|
| Ocorrência | Sazonal: outono, inverno | Ano todo |

| | | |
|---|---|---|
| Início | Súbito | Gradual |
| Febre | Geralmente alta, por 3 a 4 dias | Incomum |
| Cefaléia | Intensa | Incomum |
| Fadiga | Dura de 2 a 3 semanas | Leve |
| Dores | Freqüente e intensa | Leve ou inexistente |
| Exaustão | Precoce e intensa | Não |
| Obstrução nasal | Às vezes | Muito comum |
| Dor de garganta | Às vezes | Comum |
| Tosse | Sim | Incomum |
| Dor no peito | Comum | Leve |
| Complicações | Pneumonia | Sinusite |

Concluindo, são pontos-chaves para diagnóstico diferencial de influenza e resfriado comum:

- Influenza: período de circulação viral (sazonalidade) e quadro de início súbito, com febre alta acompanhado de dor muscular e/ou tosse e/ou fadiga.

- Resfriado comum: ocorre o ano todo, com quadro clínico de início lento, acompanhado de dor de garganta, espirros, coriza.

## 8. Vacina contra influenza

Nas últimas décadas, a imunização anual contra influenza tem sido a principal medida para a profilaxia da doença e redução da morbimortalidade [11].

As vacinas inativadas contra influenza são imunogênicas e apresentam efeitos adversos mínimos. Uma vacina de vírus atenuado foi recentemente licenciada nos EUA. É uma vacina trivalente de vírus vivos atenuados adaptados ao frio (LAIVT). e foi

liberada para o uso em crianças e adultos saudáveis na faixa etária de 5 a 49 anos de idade.[17,69]

As vacinas são alteradas anualmente, com base nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS). Elas contêm três cepas de vírus, sendo uma influenza A H3N2, uma influenza A H1N1 e uma B. Ao final do mês de fevereiro de cada ano, um grupo de especialistas da OMS reúne-se para avaliar os dados epidemiológicos coletados no ano anterior e recomendar as cepas de vírus influenza que terão maior chance de causar epidemias no ano subsequente, e que deverão compor a vacina a ser utilizada no inverno daquele ano, em países do hemisfério Norte. O mesmo procedimento é realizado no final de setembro em Melbourne, Austrália para definir a composição da vacina para o hemisfério Sul.[17,69]

A vacina contra o vírus influenza deve ser aplicada anualmente sempre nos meses de outono, antes do período epidêmico do vírus que geralmente ocorre no inverno. É aprovada acima dos 6 meses de vida[17,69].

Há vários esquemas de imunização com a vacina inativada, diferindo especialmente em crianças quanto ao número de doses e o volume a ser aplicado. O esquema de imunização recomendado pela Academia Americana de Pediatria (AAP) e pelo Comitê Consultivo para a Prática de Imunizações (ACIP) nos EUA é apresentado na Tabela 5[17].

Tabela 5 - Vacina inativada contra influenza: esquema de doses por faixa etária

| Faixa etária | Dose | Nº de doses |
|---|---|---|
| 6 – 35 meses | 0,25 ml | 1 ou 2 |
| 3 – 8 anos | 0,50 ml | 1 ou 2 |
| 9 – 12 anos | 0,50 ml | 1 |
| > 12 anos | 0,50 ml | 1 |

Este esquema de dose padronizado nos EUA tem como base a imunogenicidade e reatogenicidade da vacina de acordo com a faixa etária. Em crianças menores de 8 anos de idade, a resposta imunológica à vacina é inferior quando comparada à de adultos, provavelmente por estas crianças ainda não terem entrado em contato com o vírus. Assim, na primeira imunização, o esquema de duas doses é recomendado. O intervalo entre as doses deve ser de no mínimo um mês.[17]

**Recomendações para a imunização**

O CDC apresenta as seguintes recomendações para 2007-2008 [61]:

1. Todas as pessoas que querem reduzir o risco de ter ou de transmitir influenza;
2. Todas as crianças de 6 a 59 meses;
3. Todas as pessoas com mais de 50 anos de idade;
4. Crianças e adolescentes, com idade de 6 meses a 18 anos, que estão recebendo tratamento por tempo prolongado com ácido acetil salicílico e, portanto, estão em risco para o desenvolvimento da síndrome de Reye;
5. Mulheres que estarão grávidas na estação de influenza;
6. Adultos e crianças com doenças crônicas pulmonar (incluindo asma), cardiovascular (exceto hipertensão arterial), renal, hepática, hematológica ou metabólica (incluindo diabetes mellitus);
7. Adultos e crianças com imunossupressão (incluindo imunossupresão secundária ao uso de medicações ou por infecção por HIV);
8. Adultos e crianças que apresentem condições clínicas que podem comprometer a função respiratória ou o manejo das secreções respiratórias ou que podem aumentar o risco de aspiração, tais como disfunções cognitivas, lesões de medula espinal, convulsões ou outras doenças neuromusculares;
9. Indivíduos residentes em instituições como asilos para idosos;

10. Profissionais de saúde;
11. Contactantes domiciliares e cuidadores de crianças menores de 5 anos (com ênfase maior para menores de 6 meses) e de adultos acima de 50 anos;
12. Contactantes domiciliares e cuidadores de indivíduos com condições médicas de risco para complicações graves por influenza.

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda e distribui a vacina gratuitamente para[62]:

1. Todas as pessoas com mais de 60 anos de idade;
2. Indívíduos que estão recebendo tratamento por tempo prolongado com ácido acetil salicílico e, portanto, estão em risco para o desenvolvimento da síndrome de Reye;
3. Indivíduos com doença pulmonar crônica (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonite alveolar, doença respiratória resultante de exposição ocupacional ou ambiental, bronquiectasias, sarcoidose, granulomatose de Wegener, broncodisplasia, fibrose cística);
4. Indivíduos com cardiopatia crônica;
5. Indivíduos com asplenia anatômica ou funcional;
6. Indivíduos com diabetes mellitus;
7. Indivíduos com doenças de depósito (Doença de Gaucher, Doença de Niemann-Pick, Mucopolissacaridose, Glicogenose, Doença de Tay-Sachs, Doença de Sandhoff, Doença de Wilson, Síndrome de Lesch-Nyhan);
8. Indivíduos com doenças neurológicas;
9. Indivíduos com hepatopatia crônica de qualquer etiologia;
10. Indivíduos com imunossupressão (imunodeficiências congênitas, imunossupressão por câncer, terapêutica ou infecção por HIV);

11. Comunicantes domiciliares de imunodeprimidos;

12. Transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea;

13. Doadores de órgãos sólidos ou medula óssea;

14. Indivíduos com nefropatia crônica ou síndrome nefrótica;

15. Profissionais de saúde;

16. Indivíduos com trissomias.

## 9. Tratamento e Quimioprofilaxia

Grande parte dos pacientes com influenza, principalmente adolescentes e adultos jovens podem ser tratados apenas com sintomáticos, sem a necessidade de intervenção específica. Entretanto, pacientes de maior risco (idosos, crianças menores de cinco anos, portadores de pneumopatias crônicas, hemoglobinopatias, neoplasias, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, cardiopatia congênita) para complicações podem beneficiar-se da terapia antiviral[15].

Existem duas classes agentes antivirais disponíveis para tratamento e profilaxia da influenza:

- Inibidores dos canais de íon M2: rimantadina e amantadina.

- Inibidores da neuraminidase (INA): oseltamivir e zanamivir.

Inibidores dos canais de íon M2

Os inibidores dos canais de íon M2 foram descobertos nos anos 60. Agem inibindo a atividade da proteína M2, necessária para a liberação do material genético viral dentro das células. São ativos apenas contra Influenza A, pois o tipo B não possui a proteína M2. São aprovados para crianças acima de um ano de idade[15].

Uma revisão recente de estudos controlados por placebo de inibidores da proteína M2 mostrou redução da doença em aproximadamente um dia com o tratamento e redução na incidência em 60 a 70% com a profilaxia. [63]

A eficácia desta classe é limitada por dois fatores importantes: o desenvolvimento de resistência e os efeitos adversos.

O desenvolvimento rápido de resistência à amantadina e rimantadina são as maiores limitações ao uso destes agentes. A resistência é a conseqüência de um único ponto de mutação em determinadas posições da proteína M2. Ocorre em até um terço dos pacientes tratados, geralmente dentro dos três primeiros dias de tratamento. Os vírus mutantes são tão virulentos e transmissíveis quanto os selvagens. Seu uso tem sido desencorajado, pois na estação americana de influenza de 2005-2006, 91% dos vírus isolados apresentavam mutação na posição 31 da proteína M2, que causa resistência a esta classe. [63-64]

Os efeitos adversos mais freqüentes são manifestações gastrointestinais e do sistema nervoso central, principalmente náusea e insônia (5 a 10%). Também ocorrem em menor freqüência (1 a 5%) ansiedade, nervosismo, irritabilidade, boca seca, cefaléia fadiga e diarréia.

Apresentam boa absorção via oral. São necessários ajustes nas dosagens e supervisão nos casos de insuficiência renal e hepática.

Inibidores da Neuraminidase

Os INA inibem a molécula de NA, presente na superfície dos vírus influenza A e B, indispensável para a liberação dos vírus recém formados das células infectadas. Também são ativos contra o vírus aviário. Embora a composição genética do vírus sofra

mudança constante, a seqüência de aminoácidos do sítio ativo da enzima é altamente conservada, sendo um local ideal para terapia antiviral.

Oseltamivir é aprovado para tratamento e profilaxia em crianças acima de um ano de idade e zanamivir é aprovado para tratamento acima de sete anos e profilaxia acima de cinco anos.

Reduzem a duração da doença em aproximadamente um ou dois dias, quando usado dentro de 48 horas desde o início da doença. O início precoce do tratamento é decisivo para sua eficácia[65].

Alguns estudos também demonstram diminuição de complicações, do uso de antibióticos, e de hospitalizações tanto em adultos saudáveis como em grupos de risco [66,67]. Estudos que avaliaram crianças a partir de um ano de idade demonstraram resultados semelhantes aos de adultos, com redução de otites, pneumonias e exacerbação de asma [68,69].

Estudos de prevenção mostraram que o uso dos INA de maneira profilática diminui o risco de desenvolver influenza em 60 a 90% [65,67,70].

Dois medicamentos deste grupo são de uso aprovado para o tratamento da influenza: zanamivir, que é aplicado através de aerossol e oseltamivir, administrado via oral.

O zanamivir possui uma meia-vida plasmática curta, mas pode ser encontrado na árvore traqueobrônquica mais de 24 horas após a inalação de uma única dose. Não deve ser recomendado para pacientes com doença respiratória de base (asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica) por causa da possibilidade de broncoespasmo e diminuição da função pulmonar.

Oseltamivir, por outro lado, requer a redução na dosagem para pacientes com baixo clearance de creatinina (<30 mL/min). Intolerância gastrointestinal (que dura

geralmente menos de um dia) ocorre em 5 a 15% dos pacientes tratados com oseltamivir, mas raramente (<2%) causa a interrupção do uso do medicamento.

As recomendações americanas do uso de terapia antiviral para 2007-2008 do CDC são as seguintes[61]:

Tratamento:

- Droga de escolha: INA (zanamivir ou oseltamivir)
- Início: dentro de 48 horas do início dos sintomas.
- Duração: 5 dias.
- Indicações: indivíduos com diagnóstico de influenza.

Profilaxia:

- Droga de escolha: oseltamivir.
- Indicações:

- Indivíduos de alto risco vacinados após o início da circulação do vírus. Duração: 2 semanas.

- Indivíduos não vacinados que tenham contato com grupos de risco (exemplo: profissionais de saúde, funcionários de instituições). Duração: período de circulação do vírus na comunidade.

- Indivíduos infectados pelo HIV. Duração: período de circulação do vírus na comunidade.

- Indivíduos de alto risco que tenham contra-indicação de receber a vacina. Duração: período de circulação do vírus na comunidade.

- Indivíduos saudáveis que desejam evitar a infecção. Duração: período de circulação do vírus na comunidade.

As recomendações da Academia Americana de Pediatria para uso de terapia antiviral em crianças são as seguintes[71]:

Tratamento:

- Infecção por influenza de qualquer gravidade em crianças de alto risco, independente da história vacinal.

- Infecção por influenza moderada a grave em crianças saudáveis.

Profilaxia:

- Crianças de alto risco não vacinadas ou durante duas semanas após a vacinação, se houver influenza na comunidade.

- Crianças de alto risco para as quais a vacina é contra-indicada.

- Familiares e profissionais de saúde não vacinados que tenham contato com crianças de alto risco não vacinadas e/ou com lactentes menores de 6 meses.

- Controle de epidemias em instituições que atendem crianças de alto risco.

- Crianças de alto risco imunizadas.

- Profilaxia pós-exposição em ambiente familiar.

- Crianças de alto risco, familiares, contatos íntimos, profissionais de saúde, quando houver circulação de cepas não incluídas na vacina.

São consideradas alto risco:

- Crianças entre 6 e 24 meses.

- Crianças com doença pulmonar crônica, cardiopatia com repercussão hemodinâmica, imunodepressão, infecção pelo HIV, hemoglobinopatia, uso crônico de ácido acetil salicílico, doença renal crônica, doença metabólica crônica, doença neurológica que comprometa a mobilização da secreção respiratória.

As dosagens recomendadas estão na tabela 6.

Tabela 6 – Doses diárias recomendadas de antivirais para tratamento e profilaxia da influenza

| Antiviral | Idade | |
|---|---|---|
| **Zanamivir** | | |
| Tratamento | 1-6 anos<br>Não aprovado | >6 anos<br>10 mg, 2x/dia |

| | | |
|---|---|---|
| Profilaxia | 1-4 anos | >4 anos |
| | Não aprovado | 10 mg, 1x/dia |
| **Oseltamivir** | 1-12 anos | >12 anos |
| Tratamento | < 15 Kg: 30 mg, 2x/dia<br>15 a 23 kg: 45 mg, 2x/dia<br>23 a 40 Kg: 60 mg, 2x/dia<br>>40 Kg: 75 mg, 2x/dia | 75 mg, 2x/dia |
| Profilaxia | < 15 Kg: 30 mg, 1x/dia<br>15 a 23 kg: 45 mg, 1x/dia<br>23 a 40 Kg: 60 mg, 1x/dia<br>>40 Kg: 75 mg, 1x/dia | 75 mg, 1x/dia |

Com base neste documento, um grupo de especialistas reuniu-se para elaboração das diretrizes o tratamento e profilaxia da influenza (gripe) no Brasil.

**Referências bibliográficas:**


1. Cheng KF, Leung PV. What happened in China during the 1918 influenza pandemic? Int J Infect Dis. 2007 Jul;11(4):360-4.
2. Black M, Armstrong P. An Introduction to avian and pandemic influenza. NSW Public Health Bull 2006;17(7-8)99-103.
3. Patterson KD, Pyle GF. The Geography and mortality of the 1918 Influenza Pandemic. Bull Hist Med 1991; 65:4-21.
4. Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on Mortality during the 1918 Influenza Pandemic. Clin Infect Dis 2001, 33:1375-78.
5. Cunha AM, Magalhães O, Fonseca O. Estudos experimentais sobre a influenza pandêmica. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1918, tomo X, fascículo I: 101-110.
6. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Influenza, histórico da doença [on line]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21725
7. Kawaoka Y, Krauss S, Webster RG. Avian-to-Human Transmission of the PB1 Gene of Influenza A Viruses in the 1957 and 1968 Pandemics. Journal of Virology 1989; p 4604-4608.
8. Departamento de Imprensa Nacional, Informe sobre a gripe asiática, Rio de Janeiro,1957. *in:* Museu de Saúde Pública Emílio Ribas

9. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_03_18/en/index.html
10. Toniolo-Neto J. A história da gripe. In: Neto JT. A história da gripe – A influenza em todos os tempos e agora... 1ª edição. Dezembro editorial Ltda, São Paulo, Brasil, 2001.
11. Forleo-Neto E, Halker E, Santos VJ, Paiva TM, Toniolo-Neto J. Influenza. Rev Soc Bras Med Trop. 2003 Mar-Apr;36(2):267-74.
12. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 1992;56(1):152-79.
13. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med. 2005 Sep 29;353(13):1374-85.
14. Alonso WJ, Viboud C, Simonsen L, Hirano EW, Daufenbach LZ, Miller MA. Seasonality of influenza in Brazil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. Am J Epidemiol. 2007 Jun 15;165(12):1434-42
15. Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W. Influenza report 2006. Flying Publisher. Disponível em http://www.influenzareport.com/.
16. Grupo Regional de Observação da Gripe (GROC). http://www.grogbrasil.com.br/
17. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Vilage, IL: 401-11.
18. Neuzil KM, Mellen BG,Wright PF, Mitchel EF Jr., Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatients visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000; 342:225-31.
19. Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parenteral absenteeism from work, and secondary illness in families. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:986-91.
20. Arruda E, Hayden FG. Influenza virus, respiratory syncytial, parainfluenza viruses, rhinovirus, and respiratory adenoviruses. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Tropical Infectious Diseases – Principles, Pathogens & Practice. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p.1109-21.
21. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. Impact of influenza epidemics on hospitalizations. J Infect Dis 2000; 181:831-7.

22. Glezen WP. Morbidity associated with the major respiratory viruses. Pediatr Ann 1990;19:535-6.
23. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, JAMA 2003; 289:179.
24. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, Friffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-agged women. JAMA 1999; 178:53.
25. Fry A, Shay D, Holman R et al. Trends in hospitalization for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. JAMA 2005;294: 2712.
26. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Reduction of the influenza burden in children. Pediatrics 2002; 110:1246-52.
27. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, De Stefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000; 342:232-9.
28. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. The burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. J Infect Dis 2002;185:147-52.
29. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, Thompson WW, Kleinman K, McAdam A, et al. Incidence of outpatien visists and hospitalizations related to influenza in infants and young children. Pediatrics 2004;113:585-93.
30. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. Pediatr Infect Dis J 2003;22:S207-10.
31. de Arruda E, Hayden FG, McAuliffe JF, de Sousa MA, Mota SB, McAuliffe MI, ET AL. Acute respiratory viral infections in ambulatory children of urban northeast Brazil. J Infect Dis 1991;164:252-58.
32. Moura FEA, Borges LC, Souza LSF, Ribeiro DH, Siqueira MM, Ramos E, et al. Hospital study of acute respiratory infections in children of Northeast Brazil J Bras Patol Med Lab 2003;39:275-82.
33. Nascimento JP, Siqueira MM, Sutmoller F, Krawczuk MM, Farias V, Ferreira V, at al. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro:

occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. Rev Inst Med Trop São Paulo 1991; 33(4):287-96.

34. Souza LS, Ramos EA, Carvalho FM, Guedes VM, Souza LS, Rocha CM, et al. Viral respiratory infections in young children attending day care in urban Northeast Brazil. Pediatr Pulmonol 2003;35:184-91.
35. Straliotto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2002;35:283-91
36. Sutmoller F, Nascimento JP, Chaves JR, Ferreira V, Pereira MS. Viral etiology of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: first two years of a longitudinal study. Bull World Health Organ 1983;61:845-52.
37. Subbarao K. Influenza viruses. In: Long SS. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. Elsevier Science, PA.
38. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Elsevier Science, PA: 2060-85.
39. Palese P, Shaw M. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, et al. Virology, 5rd ed, pp. 1647-1689. Philadelphia. Lippincott-Raven, 2007.
40. Munoz FM. The impact of influenza in children. Semin Pediatr Infect Dis 2002;13:72-8.
41. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999;354:1277–1282.
42. Friedman MJ, Attia MW. Clinical Predictors of Influenza in Children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:391-394.
43. Poeling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The under-recognized burden of influenza in young children. N Engl J Med 2006; 355:31–40.
44. Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, et al. Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian Immunization Monitoring Program Active Centres, 2003–2004. Pediatrics 2006; 118:e610–e619.
45. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic Predictors of Influenza Virus Positivity in Children during the Influenza Season. Clin Infect Dis 2006; 43:564–8.

46. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. JAMA **2000**; 283:1016–24.

47. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. Lancet **2000**; 355:1845–50.

48. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J **2000**;19:410–17.

49. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J **2001**; 20:127–33.

50. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. Clin Infect Dis **2000**; 31:1166–9.

51. Podewils LJ, Liedtke LA, McDonald LC, et al. A national survey of severe influenza associated complications among children and adults. Clin Infect Dis 2005; 40:1693–1696.

52. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al. Severe community acquired pneumonia due to Staphylococcus aureus, 2003–04 influenza season. Emerg Infect Dis 2006; 12:894–899.

53. Jensen ES, Lundbye-Christensen S, Samuelsson S, et al. A 20 year ecological study of the temporal association between influenza and meningococcal disease. Eur J Epidemiol 2004; 19:181–187.

54. Lynch JP, Walsh EE. Influenza: Evolving Strategies in Treatment and Prevention Semin Respir Crit Care Med 2007;28:144–158.

55. 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

56. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B Virus Infections in Children. Clin Infect Dis 2003;36(3):299.

57. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, Silvennoinen H, Heikkinen T. Accuracy of Clinical Diagnosis of Influenza in Outpatient Children. Clin Infect Dis 2005;41(8):1189.
58. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection. Arch Inter Med 2000; 160: 3243-7.
59. Snacken R, Influenza Diagnosis Working Party. Managing Influenza in Primary Care: A Practical Guide to Clinical Diagnosis. Dis Manage Health Outcomes 2000; 8(2): 79-85.
60. Fleming DM, Ayres JG. Diagnosis and patterns of incidence of influenza, influenza-like illness and the common cold in general practice. J R Coll Gen Pract 1988; 38:159-62.
61.
62. Indicações para uso dos imunobiológicos especiais nos centros de referência – CRIE. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/crie_indicacoes_271106.pdf
63. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD001169.
64. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. JAMA. 2006; 295:891–894
65. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. 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.
66. Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 608-16.
67. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003; 163: 1667-72.
68. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J. 2001 Feb;20(2):127-33

69. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. Pediatr Infect Dis J. 2005 Mar;24(3):225-32.
70. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. J Infect Dis 2004; 189: 440-9.
71. American Academy of Pediatrics - Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. Pediatrics. 2007 Apr;119(4):852-60.