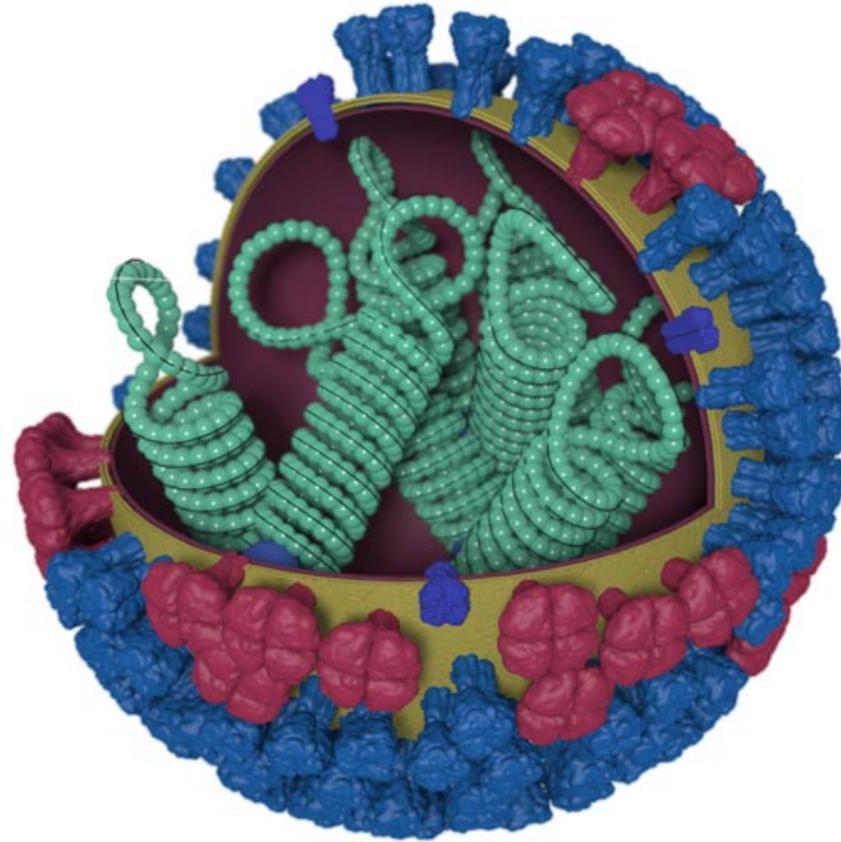


# MANEJO CLINICO DA INFLUENZA

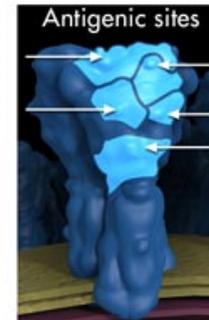
CINTHYA L CAVAZZANA

TITULO DE INFECTOLOGIA PELA SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA  
MESTRE EM INFECTOLOGIA -- UNIFESP

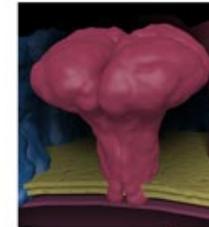
# AN INFLUENZA VIRUS



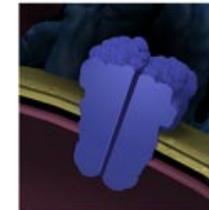
The above image shows the different features of an influenza virus, including the surface proteins hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA). Following influenza infection or receipt of the influenza vaccine, the body's immune system develops antibodies that recognize and bind to "antigenic sites," which are regions found on an influenza virus' surface proteins. By binding to these antigenic sites, antibodies neutralize flu viruses, which prevents them from causing further infection.



Hemagglutinin



Neuraminidase



M2 ion channel



Ribonucleoprotein

# DEFINIÇÃO

- Infecção aguda das vias aéreas que cursa com quadro febril (temperatura  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ), com a curva térmica usualmente declinando após dois ou três dias e normalizando em torno do sexto dia de evolução

# SINAIS E SINTOMAS

- Calafrios
- Mal-estar
- Cefaleia
- Mialgia
- Dor de garganta
- Artralgia
- Prostração
- Rinorreia
- Tosse seca
- Diarreia
- Vômito
- Fadiga
- Rouquidão
- Hiperemia conjuntival

# Suspeita Clínica

- Os achados clínicos identificam pacientes com doença semelhante à gripe, mas não são particularmente úteis para confirmar ou excluir diagnóstico de gripe.
  - 6 a 33% - poucos sintomas, leves
    - Ebell et al (2004) -
      - 3 variáveis que quando presentes ajudam no diagnóstico clínico : tremores, sudorese, febre e início < 3 dias
      - 4 sintomas adicionais que descartariam : ausência de sintomas sistêmicos, não tossir, manter atividades diárias, não ficar confinado a cama
      - Outros sintomas comumente usados, como dor de garganta, calafrios e mialgias foram menos úteis
  - Diagnóstico clínico :
    - 29% - 80% sensibilidade 78% - 92% especificidade
    - Febre e tosse : sensibilidade 64 % (pop geral ) 30% em idosos

# FATORES DE RISCO

- Crianças <5 anos
- Adultos  $\geq 60$  anos
- Grávidas em qualquer idade gestacional, puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal)
- Imunossupressão (incluindo medicamentosa ou pelo vírus da imunodeficiência humana)
- Indivíduos menores de 19 anos de idade em uso prolongado com ácido acetilsalicílico (risco de Síndrome de Reye)
- População indígena
- Obesidade mórbida (índice de massa corporal  $\geq 40$ ).
- Indivíduos com doença crônica:
- pneumopatias (incluindo asma)
- cardiovasculopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica)
- nefropatias
- hepatopatias
- doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme)
- distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus)
- transtornos neurológicos que podem comprometer a função respiratória ou aumentar o risco de aspiração (disfunção cognitiva, lesões medulares, epilepsia, paralisia cerebral, Síndrome de Down, atraso de desenvolvimento, AVC ou doenças neuromusculares)

# EVOLUÇÃO

- Casos leves
  - Sem alteração respiratória
  - boa evolução
  - Sem indicação de tratamento em pessoas sem fatores de risco
- Casos moderados
  - Com indicação de tratamento

# EVOLUÇÃO

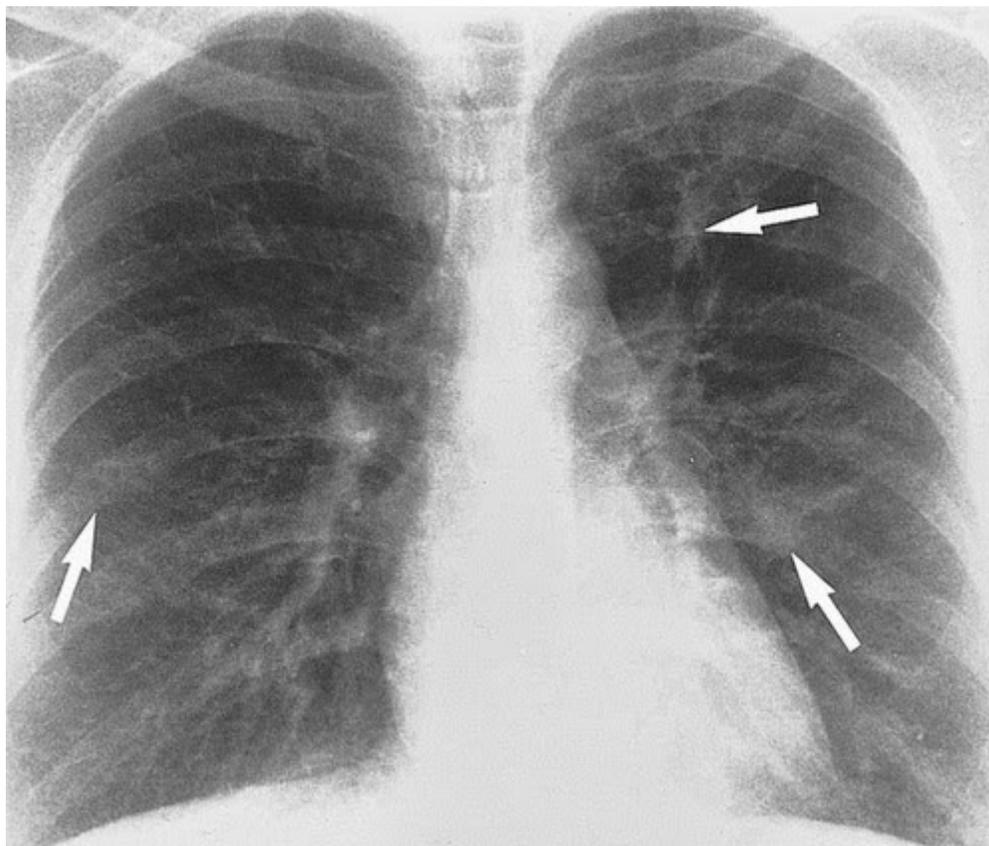
- Casos graves
  - < 72h
  - > 72h
  - Sinais de infecção do trato respiratório inferior
  - Encefalite, encefalopatia
  - Choque
  - Miocardite (tardia)
  - Rabdomiólise
  - Infecção bacteriana secundária
- 30- 50% dos casos são pessoas sem fatores de risco

# SINAIS DE AGRAVAMENTO

- Dispneia ou taquipneia ou hipoxemia;
- Persistência ou aumento da febre por mais de três dias (pneumonite pelo vírus influenza ou secundária a uma infecção bacteriana)
- Exacerbação da doença de base.Ex:DPOC,doença cardíaca pré-existente
- Miosite comprovada por exames laboratoriais (CPK- 2-3X maior)
- Alteração do sensório
- Exacerbação dos sintomas gastrointestinais em crianças
- Desidratação

# ACHADOS LABORATORIAIS

- Leucocitose ou leucopenia
- Aumento de TGO e TGP
- Plaquetopenia
- Aumento de CPK
- DHL > 400
- PCR



Sexo masculino, 21 anos, sem comorbidades  
Nódulos mal definidos e áreas reticulares do  
aumento da opacidade em ambos os pulmões

Sexo feminino, 24 anos, quadro gripal há 2 dias



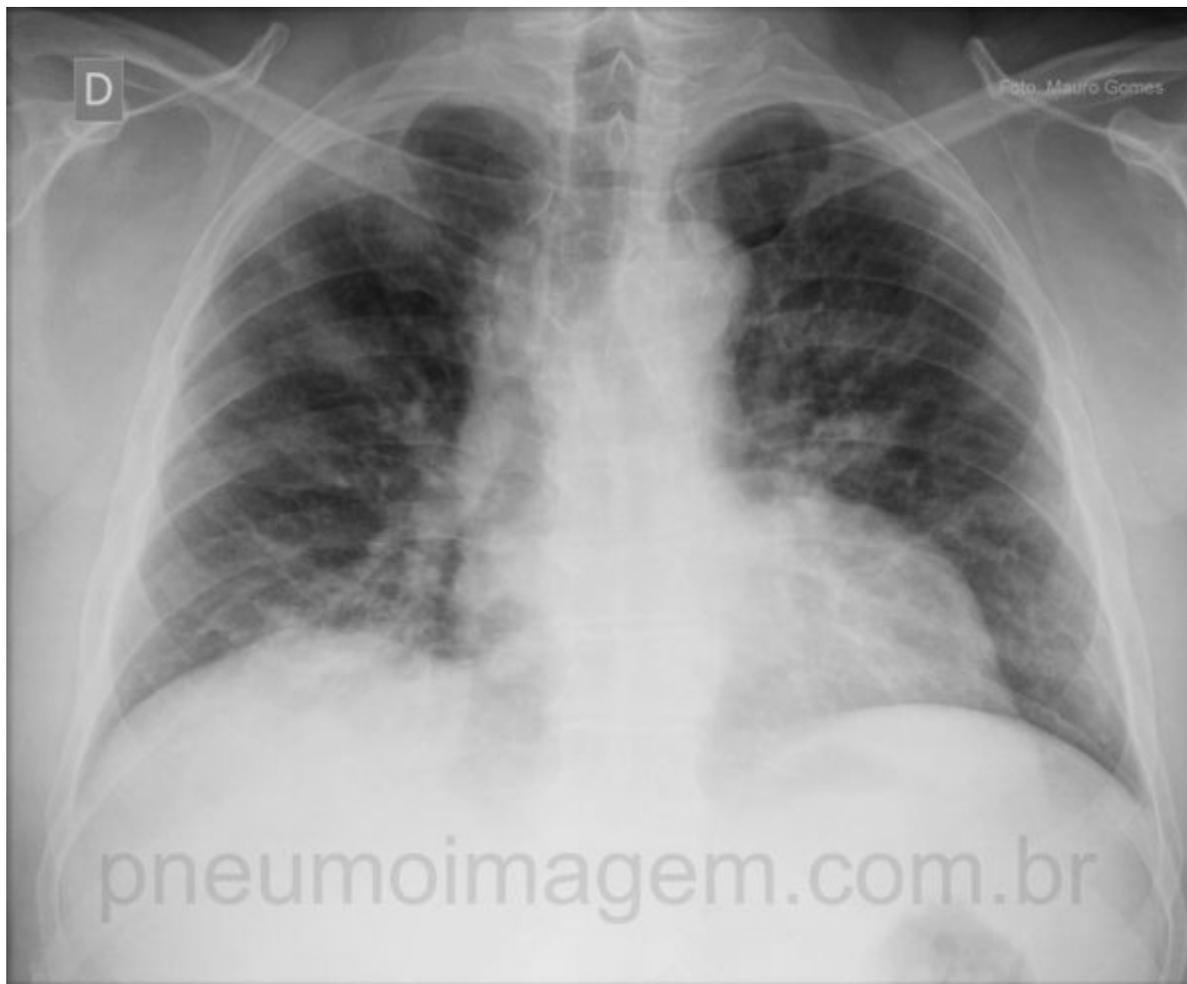
Evolui com Insuficiência respiratória em 24h

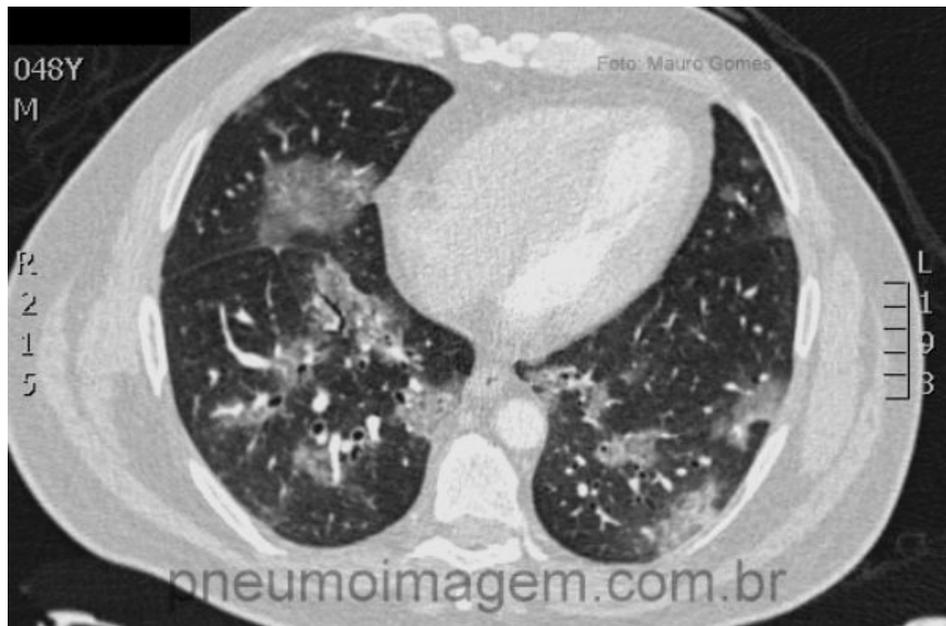


Linha de cissura, lesões predominam em lobo superior esquerdo, presença de broncograma aéreo no interior da área de consolidação



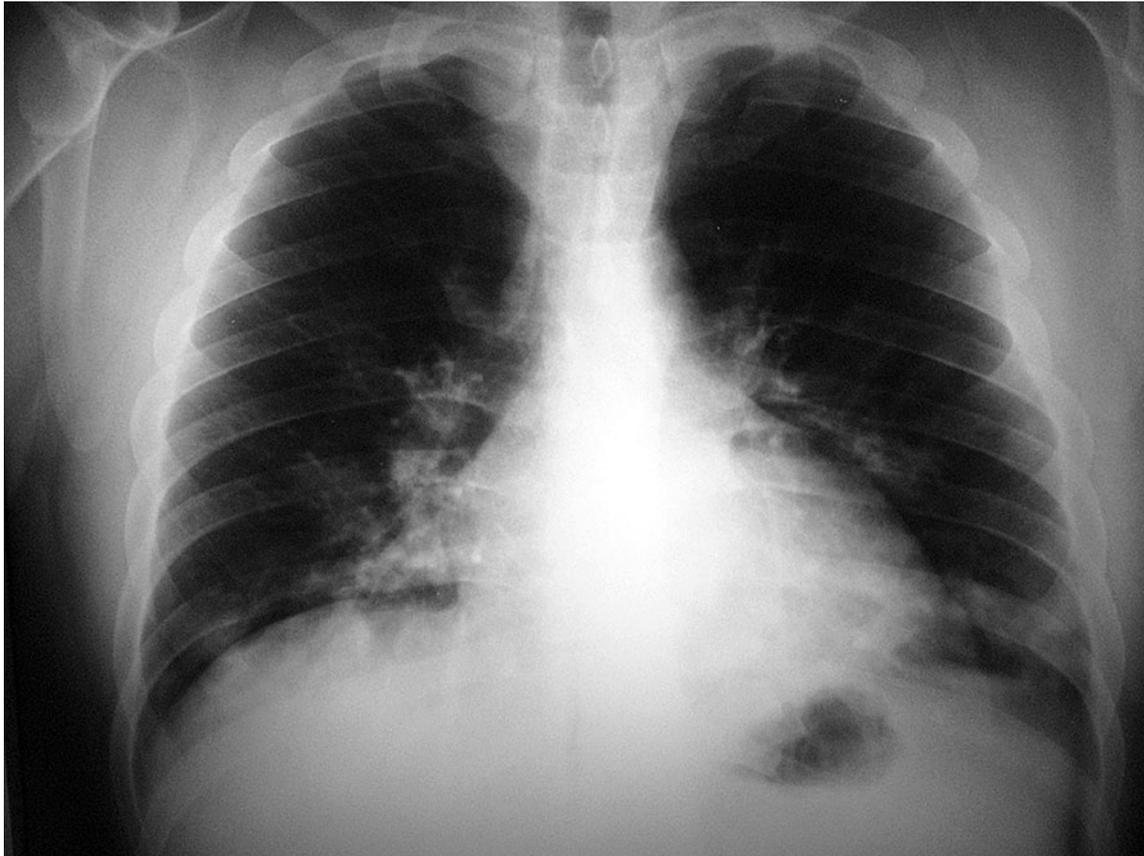
Sexo masculino ,48 anos,obeso,  
Dispneia,tosse, e febre há 3 dias



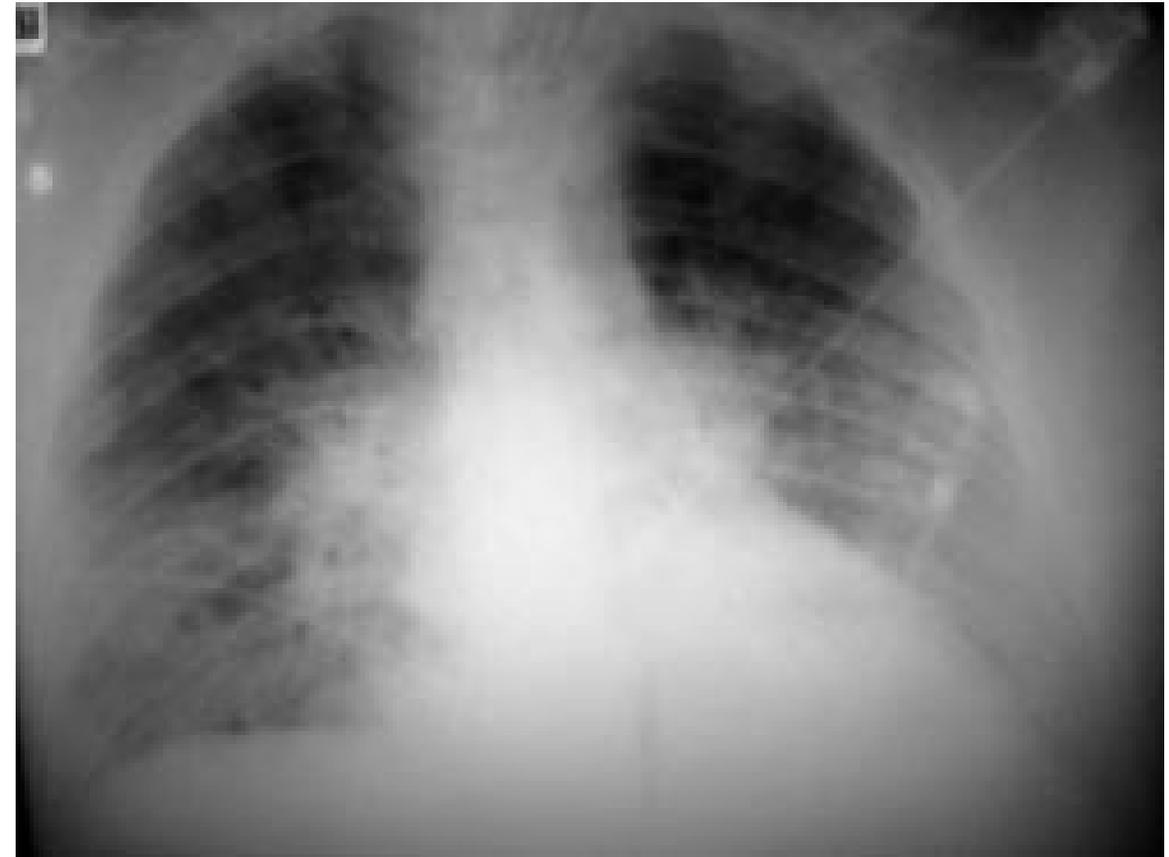


Opacidades em vidro fosco difusas  
bilateralmente predominando nas regiões  
peribroncovasculares e subpleurais

RSN, 27 anos, (IMC) entre 30 e 40,  
febre, tosse seca, mialgia e rinorreia há três dias.



Receitado antibiótico e repouso, após 2 dias  
evolui com piora da dispnéia.  
Novo atendimento com internação e  
imediate IOT



# Diagnóstico laboratorial

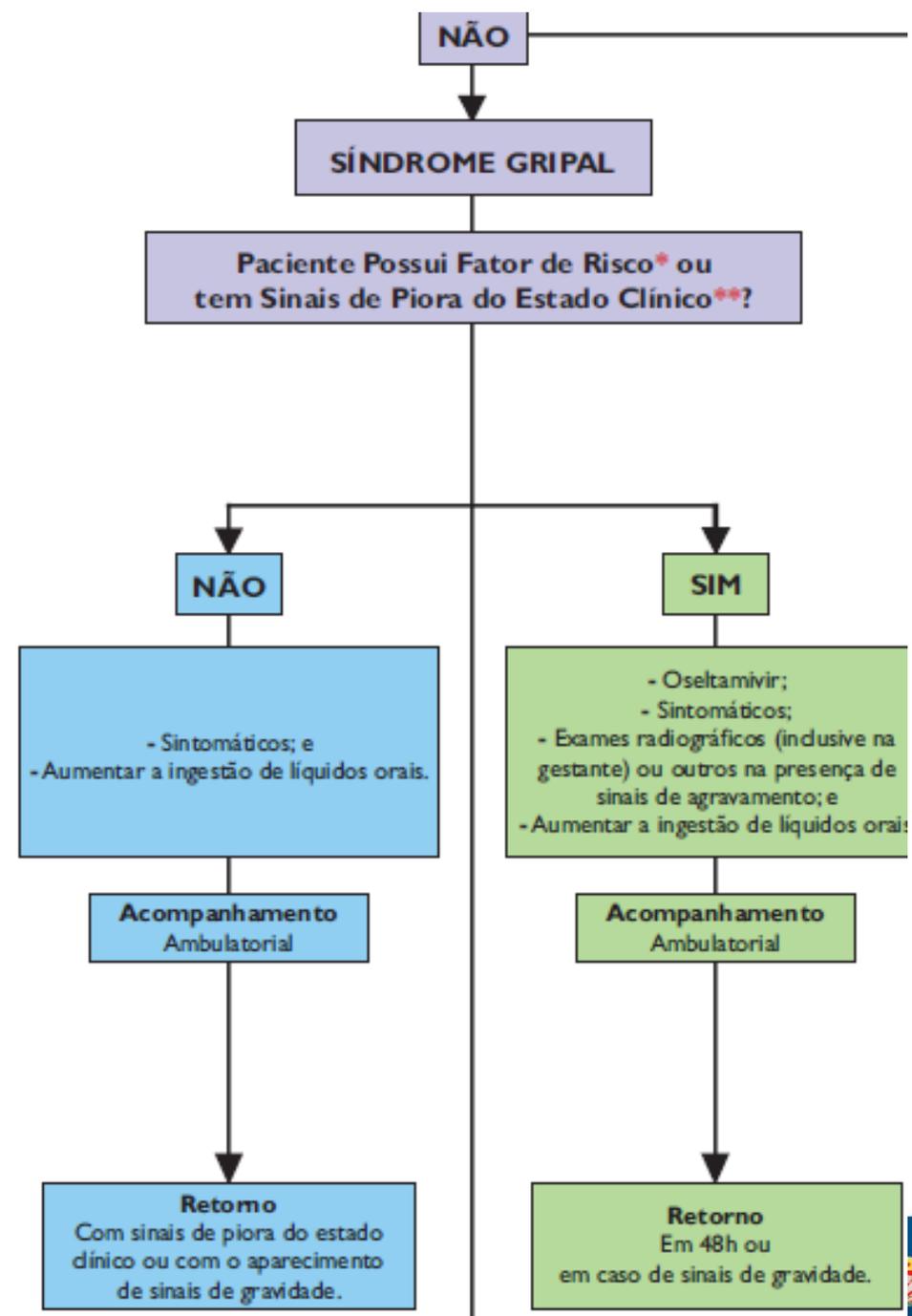
- Testes Rápidos :
  - Sensibilidade – 20 – 70% especificidade - > 90%
  - **não deve ser usado para tomar decisões de tratamento ou controle de infecção, especialmente na sazonalidade**
- Rt PCR
  - Sensibilidade - 100 %
    - Tempo ente o início dos sintomas e coleta
    - Tipo de amostra respiratoria e a manipulação da amostra
    - Pacientes com infecções TR Inferior
    - manipulação, transporte, acondicionamento

**Pacientes hospitalizados, especialmente pacientes com doença do trato respiratório inferior, se nenhuma outra etiologia for identificada e a gripe ainda for clinicamente suspeita, amostras adicionais devem ser coletadas e testadas, e o tratamento antiviral deve ser iniciado ou continuado.**

**(CDC Information on Rapid Molecular Assays, RT-PCR, and other Molecular Assays for Diagnosis of Influenza Virus Infection- 20/02/18)**

**Paciente tem Sinais de Gravidade?**

- Dispneia;
- Desconforto respiratório;
- Saturação de O<sub>2</sub> menor que 95%; ou
- Exacerbação de doença preexistente.



# SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE - SRAG

Paciente tem Indicação para Internação em UTI?

- Choque;
- Disfunção de órgãos vitais;
- Insuficiência respiratória; ou
- Instabilidade hemodinâmica.

Paciente tem Sinais de Gravidade?

- Dispneia;
- Desconforto respiratório;
- Saturação de O<sub>2</sub> menor que 95%; ou
- Exacerbação de doença preexistente.

NÃO

- Oseltamivir;
- Antibioticoterapia;
- Hidratação venosa;
- Exames radiográficos (inclusive na gestante);
- Oxigenoterapia sob monitoramento; e
- Exames complementares.

Acompanhamento  
Leito de internação

Notificar e  
Coletar exames específicos.

SIM

- Oseltamivir;
- Antibioticoterapia;
- Hidratação venosa;
- Exames radiográficos (inclusive na gestante);
- Oxigenoterapia sob monitoramento; e
- Exames complementares.

Acompanhamento  
Leito de terapia intensiva

Notificar e  
Coletar exames específicos.

# CONDUTAS

- Oseltamivir
- Suporte Ventilatório
- Suporte Hemodinâmico
- Antibiótico
- Corticoides

# TRATAMENTO - OSELTAMIVIR

- **Início imediato na suspeita**
- Dose : 75mg VO 2 vezes ao dia, por 5 dias
- Preferencialmente nas primeiras 48h
  - **Estudos mostram redução na morbidade e mortalidade mesmo se iniciado após 48 h , alguns estudos mostram benefício mesmo quando iniciado em até 5 dias do início dos sintomas**
    - **Dobson et al – redução em 44% no risco de complicações respiratórias e 63% no tempo de hospitalização**

Para os pacientes que vomitam em até uma hora após a ingestão do medicamento, deve ser administrada uma dose adicional.

# TRATAMENTO - OSELTAMIVIR

- Dose dobrada ou aumento do tempo de tratamento :atualmente não há evidência científica consistente ,**possível benefício em**
  - **casos graves**
  - **Imunosuprimidos**
  - **pacientes em ventilação mecânica**
  - **pacientes em uso de SNE**
  - **Obesos**

# TRATAMENTO – Novas Drogas

- Peramivir
  - Eficácia clínica similar
  - EV
  - + 18
  - Poucos efeitos colaterais
- Laninamivir – NA, inalatório
- Arbidol – hemaglutinina, oral
- Favipiravir – inibe a polimerase, oral

COMPROMETIMENTO RENAL / CLEARANCE DE CREATININA	TRATAMENTO 5 DIAS	PROFILAXIA 10 DIAS
<b>Leve</b> Clearance > 60-90 mL/min	75 mg 12/12 h	75 mg 1 vez ao dia
<b>Moderado</b> Clearance > 30-60 mL/min	30 mg 12/12 h	30 mg 1 vez ao dia
<b>Severo</b> Clearance > 10-30 mL/min	30 mg 1 vez ao dia	30 mg em dias alternados
<b>Pacientes em hemodiálise</b> Clearance ≤ 10 mL/min	30 mg após cada sessão de hemodiálise*.	30 mg após cada sessão alternada de hemodiálise.
<b>Pacientes em Diálise Peritoneal Contínua Ambulatorial – DPCA</b> Clearance ≤ 10 mL/min	Única dose de 30 mg administrada imediatamente após troca da diálise.	30 mg 1 vez por semana imediatamente após troca da diálise**

# TRATAMENTO -SUPORTE HEMODINÂMICO

- Iniciar a ressuscitação imediatamente
- Ressuscitação inicial (primeiras 6 h) está indicada:
  - hipoperfusão de tecido induzida por sepse: hipotensão persistente após desafio de fluido inicial ou concentração de lactato sanguíneo  $\geq 4$  mmol/L)

# TRATAMENTO -SUPORTE HEMODINÂMICO

- Metas durante as primeiras 6 horas de ressuscitação:
  - Pressão venosa central de 8–12 mm Hg
  - Pressão arterial média (PAM)  $\geq$  65 mm Hg
  - Diurese  $\geq$  0.5 mL/kg/hr
  - pressão venosa (veia cava superior) ou saturação de oxigênio venoso misto 70% ou 65%, respectivamente (nota 1C).

# Association of day 4 cumulative fluid balance with mortality in critically ill patients with influenza: A multicenter retrospective cohort study in Taiwan

Wen-Cheng Chao<sup>1,2,3☯</sup>, Chien-Hua Tseng<sup>1,4,5☯</sup>, Ying-Chun Chien<sup>6</sup>, Chau-Chyun Sheu<sup>7,8</sup>, Ming-Ju Tsai<sup>7,8</sup>, Wen-Feng Fang<sup>9,10</sup>, Yu-Mu Chen<sup>9</sup>, Kuo-Chin Kao<sup>11,12</sup>, Han-Chung Hu<sup>11,12</sup>, Wann-Cherng Perng<sup>13</sup>, Kuang-Yao Yang<sup>14,15</sup>, Wei-Chih Chen<sup>14,15</sup>, Shinn-Jye Liang<sup>16</sup>, Chieh-Liang Wu<sup>1,17,18</sup>, Hao-Chien Wang<sup>6\*</sup>, Ming-Cheng Chan<sup>1,19\*</sup>, TSIRC (Taiwan Severe Influenza Research Consortium)<sup>†</sup>

PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190952> January 9, 2018

## Conclusions

A negative day 1–4 cumulative fluid balance was associated with a lower mortality rate in critically ill patients with influenza. Our findings indicate the critical role of conservative fluid strategy in the management of patients with complicated influenza.

## Cumulative fluid balance day 1–4 was associated with 30-day mortality

We used Kaplan-Meier analysis to test the correlation between cumulative day 1–4 fluid balance and 30-day mortality, and found that a negative cumulative day 1–4 fluid balance was

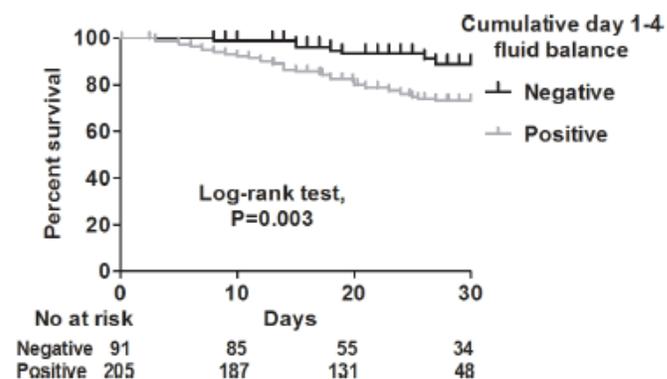


Fig 2. Kaplan-Meier survival curves for positive (gray) and negative (black) cumulative day 1–4 fluid balance.

J Med Microbiol. 2017 Oct

**Outcomes of patients with severe influenza infection admitted to intensive care units: a retrospective study in a medical centre.**

**Chao CM<sup>1</sup>, Lai CC<sup>1</sup>, Chan KS<sup>2</sup>, Cheng KC<sup>3,4</sup>, Chou W<sup>5</sup>, Yuan KS<sup>6,7</sup>, Chen CM<sup>5,2</sup>.**

## **CONCLUSION:**

A negative fluid balance predicts survival.

# TRATAMENTO – SUPORTE VENTILATÓRIO

- Oxigênio terapia se  $SO_2 < 94\%$
- **Não recomendado VNI :**
  - A deterioração clínica pode ser rápida
  - Pode retardar muito a intubação
  - Está relacionada com formação de aerossol e aumento risco de transmissão

# TRATAMENTO- ANTIBIOTICOTERAPIA

- Casos com pneumonia
- Internados não graves:
  - Quinolona ou  $\beta$ -lactâmico + Macrolídeo
- Admitidos na UTI
  - Risco de Pseudomonas sp-  $\beta$ -lactâmico + Quinolona
  - Sem risco para Pseudomonas sp-  $\beta$ -lactâmico + Quinolona ou Macrolídeo

# TRATAMENTO - CORTICÓIDE

- Não deve ser dado (BII)
  - Sem evidência de benefício
  - Aumento das complicações
  - Sem mudança na mortalidade na maioria dos estudos

# QUIMIOPROFILAXIA

- Recomendada se o período após a última exposição a uma pessoa com infecção pelo vírus for menor que 48h
- Exposição : pessoa que teve contato com caso suspeito ou confirmado para influenza

# QUIMIOPROFILAXIA

## QUIMIOPROFILAXIA: USO DE ANTIVIRAL

Tabela 3 Posologia e administração

DROGA	FAIXA ETÁRIA	QUIMIOPROFILAXIA	
Fosfato de oseltamivir (Tamiflu®)	Adulto	75 mg/dia, VO / 10 dias	
	Criança maior de 1 ano de idade	≤ 15 kg	30 mg/dia, VO / 10 dias
		> 15 kg a 23 kg	45 mg/dia, VO / 10 dias
		> 23 kg a 40 kg	60 mg/dia, VO / 10 dias
		> 40 kg	75 mg/dia, VO / 10 dias
		Criança menor de 1 ano de idade	0 a 8 meses
	9 a 11 meses	3,5 mg/kg ao dia, 10 dias	

# QUIMIOPROFILAXIA - INDICAÇÃO

- Pessoas com **fatores de risco** não vacinadas ou vacinadas há menos de duas semanas
- Crianças com menos de 9 anos de idade, primovacinadas, necessitam de segunda dose da vacina com intervalo de um mês para serem consideradas vacinadas. Aquelas com **fatores de risco**, e contato com caso suspeito ou confirmado no intervalo entre a primeira e a segunda dose ou com menos de duas semanas após a segunda dose

# QUIMIOPROFILAXIA - INDICAÇÃO

- Immunodeprimidos ou pessoas com fatores que possam interferir na resposta à vacinação contra a influenza
- Profissionais de laboratório, não vacinados ou vacinados a menos de 15 dias, que tenham manipulado amostras clínicas de origem respiratória que contenham o vírus influenza **sem uso adequado de EPI**
- Trabalhadores de saúde, não vacinados ou vacinados a menos de 15 dias, e que estiveram envolvidos na realização de procedimentos invasivos geradores de aerossóis ou na manipulação de secreções de caso suspeito ou confirmado de influenza **sem o uso adequado de EPI**
- Residentes de alto risco em instituições fechadas e hospitais de longa permanência, durante surtos na instituição

# QUIMIOPROFILAXIA EM INSTITUIÇÕES FECHADAS OU HOSPITAIS DE LONGA PERMANÊNCIA

- Definição: aqueles com pernoite de residente e trabalhador (exemplos: asilos, orfanatos, presídios, hospitais psiquiátricos).
- Definição de surto: ocorrência de dois casos suspeitos ou confirmados para influenza com vínculo epidemiológico.

# QUIMIOPROFILAXIA EM INSTITUIÇÕES FECHADAS OU HOSPITAIS DE LONGA PERMANÊNCIA

- A quimioprofilaxia para todos os residentes ou internos é recomendada para controlar surtos somente se a instituição ou hospital de longa permanência for destino para pessoas com fatores de risco para complicações
- Em surto suspeito ou confirmado de influenza nesses ambientes, é recomendado o uso de quimioprofilaxia antiviral para todos os expostos residentes ou internados, independentemente da situação vacinal
- Para trabalhadores e profissionais de saúde, é recomendado somente para os não vacinados ou vacinados há menos de duas semanas
- É recomendável a quimioprofilaxia com antiviral na instituição por no mínimo duas semanas e até pelo menos sete dias após a identificação do último caso

