



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
**DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
*CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO – BRASIL*

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DE PACIENTE COM  
INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA A (H1N1)**

## **1. INTRODUÇÃO**

Em 17 de abril de 2009, nos Estados Unidos, foram relatados dois casos de um novo vírus influenza A em crianças. Simultaneamente no México foi descrito um surto de infecção respiratória em humanos. Identificou-se um novo vírus influenza A (H1N1), parcialmente derivado dos vírus influenza A que circula nos porcos e é antígenicamente distinto dos vírus influenza A humanos (H1N1) que circulam desde 1977. Poucos dias após a descrição dos dois primeiros casos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a disseminação global do vírus como um evento de saúde pública de preocupação internacional. Em dois meses, detectou-se o vírus circulando nos cinco continentes, alcançando nível 6 da OMS, ou seja, o status de uma pandemia, globalmente conhecida como gripe suína.

O novo vírus influenza A (H1N1), dotado de propriedades moleculares dos vírus influenza humano, suíno e aviário, é resultante de alterações antigênicas freqüentes (“*drift* antigênico”); alterações estas que são a base virológica da epidemia sazonal. O novo vírus influenza A (H1N1) está relacionado a uma pandemia atual por não ser detectada no homem imunidade prévia a este vírus, por ser capaz de causar doença no homem e por demonstrar transmissão eficiente entre humanos.

De abril a agosto de 2009, no mundo foram relatados 162.380 casos confirmados laboratorialmente de influenza A (H1N1) e 1154 óbitos. Os casos confirmados laboratorialmente representam uma subestimação dos casos totais no mundo, uma vez que muitos países adotam a estratégia do diagnóstico clínico, priorizando os testes laboratoriais para pacientes com formas graves da doença ou para grupos de alto risco. O novo vírus influenza A (H1N1) é o vírus influenza dominante em circulação nos Estados Unidos, Inglaterra, África do Sul, Nova Zelândia, Austrália, Chile, Argentina e Brasil.

A emergência de uma séria epidemia global de origem animal aponta para uma necessidade crítica de um conhecimento mais aprofundado das

viroses zoonóticas, incluindo estudos in vivo de patogênese em animais, estudos epidemiológicos, genéticos e imunológicos.

Aproximadamente 4 meses após a descrição dos primeiros casos, a pandemia da gripe suína demonstrou alcance global, acometimento de várias idades e perfis epidemiológicos e variável quadro clínico, podendo não raro resultar em mortalidade. Este documento tem como objetivo guiar os profissionais de saúde quanto a situação atual da pandemia, orientando em relação a prevenção, diagnóstico e o manejo adequado dos pacientes com infecção pelo vírus influenza A (H1N1).

## **2. HISTÓRICO**

As primeiras suspeitas de infecção pelo vírus da influenza ocorreram por volta do século V a.C. por Hipócrates, que relatou casos de uma doença respiratória que em algumas semanas matou muitas pessoas e depois desapareceu.

Antes de 1918, a influenza em humanos já era bem conhecida, mas nunca havia sido descrita nos suínos. Nesse ano, houve uma pandemia de influenza humano A (H1N1) (a gripe espanhola), responsável por 50 milhões de mortes. Simultaneamente, foi identificado nos porcos uma forma clínica semelhante a humana. A adaptação viral a uma nova espécie de hospedeiro é um processo complexo, envolvendo adaptação a novos receptores de superfície celular, alterações nos tropismos celulares na imunidade inata e nos mecanismos de transmissão. O vírus da influenza A (H1N1) ultrapassou essas barreiras e emergiu em 1918 de uma fonte aviária simultaneamente no homem e nos suínos.

O vírus da influenza A (H1N1) assim denominado pelos antígenos hemaglutinina e neuraminidase, abruptamente desapareceu dos humanos em 1957 e foi substituído por um novo vírus influenza A (H2N2). Seu desaparecimento em 1957 deveu-se provavelmente a duas razões: níveis

elevados de imunidade homóloga e imunidade heterológica da nova cepa H2N2, o que foi suficiente para eliminar o vírus.

Em abril de 2009, nos Estados Unidos, no final da estação comumente afetada pela Influenza usual, os primeiros casos de gripe suína foram identificados. O “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) confirmou que esses casos foram causados por um vírus suíno geneticamente modificado capaz de infectar o homem. Embora não se saiba se tal fato confere imunidade cruzada, esse novo vírus tem três segmentos de genes em comum com o influenza humano A sazonal (H1N1) e três segmentos em comum com o influenza A (H3N2).

### **3. PATOGÊNESE E TRANSMISSÃO**

Os vírus influenza são compostos de RNA de hélice única, da família dos Ortomixovírus e subdividem-se em três tipos: A, B e C, de acordo com sua diversidade antigênica. Os vírus podem sofrer mutações (transformações em sua estrutura). Os tipos A e B causam maior morbidade (doença) e mortalidade (mortes) que o tipo C. Geralmente as epidemias e pandemias (epidemia em vários países) estão associadas ao vírus influenza A. As principais características do processo de transmissão da influenza são: alta transmissibilidade, principalmente em relação à influenza A; maior gravidade entre os idosos, as crianças, as gestantes, os imunodeprimidos, os cardiopatas e os pneumopatas; rápida variação antigênica do vírus influenza A, o que favorece a rápida reposição do estoque de susceptíveis na população; apresenta-se como zoonose entre aves selvagens e domésticas, suínos, focas e eqüinos que, desse modo, também constituem-se em reservatórios dos vírus.

A patogênese da infecção humana pelo novo vírus influenza A (H1N1) compreende dois eventos: a) o dano celular primário ou citotóxico direto pela ação viral, por exemplo causando injúria direta no epitélio respiratório, e b) a liberação de citocinas e mediadores inflamatórias secundárias à infecção viral. A individualidade do hospedeiro quanto a magnitude da resposta inflamatória e dos mecanismos de defesa citotóxicos resultam em quadro clínico e gravidade

variáveis. 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 morbi-mortalidade. O quadro clínico espectral depende da interação entre fatores do agente infectante (vírus) e a resposta do hospedeiro (homem). A detecção precoce do caso e o tratamento específico de subgrupos de maior risco pode resultar em redução da gravidade dos sintomas e na parada da progressão da doença que pode culminar em reposta inflamatória sistêmica e disfunção orgânica.

A transmissão de pessoa para pessoa pode ocorrer facilmente, através de inalação de gotículas eliminadas pela tosse ou espirros das pessoas infectadas ou através do contato com superfícies que estejam contaminadas com os vírus da influenza e, em seguida, tocar os olhos, o nariz ou a boca. O potencial para a transmissão via trato gastrointestinal e mucosa conjuntival não é conhecido. O período de incubação varia de 1 a 7 dias, em média de 1 a 4 dias. O período de transmissão inicia-se 24 horas antes do início dos sintomas e estende-se até 7 dias após. Em crianças, a transmissão pode durar até 14 dias após início dos sintomas e em indivíduos imunodeprimidos, pode ocorrer eliminação mais prolongada do vírus por até meses.

#### **4. QUADRO CLÍNICO**

Apesar da doença ter quadro benigno autolimitado na grande maioria dos casos, tem-se observado uma maior proporção de pacientes evoluindo com intenso acometimento pulmonar com insuficiência respiratória de evolução rápida.

Clinicamente, na maioria dos casos, em torno de 90% dos relatos, a doença caracteriza-se pela instalação abrupta de febre alta, em geral acima de 38°C, seguida de mialgia, dor de garganta, artralgias, prostração, dor de cabeça e tosse seca. Podem estar presentes diarreia, vômitos e fadiga. A febre é o sintoma mais frequente e dura em torno de três dias. Com a sua progressão, os sintomas respiratórios tornam-se mais evidentes e mantém-se em geral por três a quatro dias após o desaparecimento da febre.

Não dispomos de informações suficientes contemplando o quadro clínico diversificado da infecção pelo novo vírus influenza A (H1N1). Entre pessoas infectadas, síndromes clínicas variam desde sintomas respiratórios leves a pneumonia e insuficiência respiratória em sua forma mais grave, a síndrome do desconforto respiratório agudo. Os relatos da literatura demonstram mortalidade e complicações semelhantes às que ocorrem em pacientes com influenza sazonal, dentre elas:

- a) exacerbação de condição 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**
- h) insuficiência renal**
- i) sepse**
- j) disfunção multiorgânica**
- k) morte**

#### **GRUPOS DE ALTO RISCO PARA COMPLICAÇÕES**

- a) crianças menores que 5 anos**
- b) adultos com idade maior ou igual a 65 anos**
- c) gestantes**
- d) obesos**
- e) imunossuprimidos (infecção pelo HIV, transplantes, medicamentos imunossupressores)**
- f) adultos e crianças portadores de doenças crônicas como diabetes, cardiopatias, pneumopatias, hepatopatias, doenças neuromusculares, hematológicas e metabólicas**

**g) profissionais da saúde e cuidadores de instituições de cuidados aos pacientes crônicos**

## **5. DIAGNOSTICO LABORATORIAL DO NOVO VÍRUS**

### **VIRUS INFLUENZA A (H1N1)**

O teste laboratorial recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a detecção qualitativa do novo vírus da Influenza A (H1N1), também conhecido como vírus da gripe suína, é a reação em cadeia da polimerase em tempo real (rRT-PCR). As amostras clínicas que devem ser coletadas para a realização do teste são swabs combinados de nasofaringe e orofaringe. Pacientes intubados devem ser submetidos a coleta de aspirado nasotraqueal.

O princípio do teste inclui o emprego de um painel de oligonucleotídeos (*primers*) e sondas marcadas (*probes*) para a detecção e caracterização do vírus da gripe suína, através da amplificação dos fragmentos de genes específicos pela técnica da rRT-PCR. Este painel Influenza foi desenhado para a detecção concomitante dos:

- (a) vírus Influenza A universal humano
- (b) vírus Influenza A suínos
- (c) vírus específico H1N1 suíno da influenza A

Resumidamente, temos que, após o processo de extração do RNA da amostra clínica, os fragmentos específicos do RNA do vírus da Influenza A (a-proteína da matriz – universal), e de regiões dos genes da Influenza A suína (b-nucleocapsídeo e c-hemaglutinina H1) são amplificados através da técnica da PCR em Tempo Real, no equipamento termociclador ABI Prism 7500. Os resultados são interpretados através dos dados de fluorescência emitidos pela sonda TaqMan (marcada com o fluoróforo FAM) são coletados ao longo dos 45 ciclos da reação, indicando a detecção dos genes em questão. Concomitantemente é amplificado um controle interno da reação (RNA da

RNAse-P) para avaliar a qualidade da amostra empregada e assim validar o teste.

Os resultados do teste são interpretados da seguinte forma: se somente o alvo do gene da proteína da matriz universal do vírus Influenza A (a) for detectado, indica a presença do vírus da Influenza A sazonal (gripe comum); se ambos os alvos (a) e (b) forem detectados, indica a presença de um vírus, de origem suína, da Influenza A porém não pertencente ao tipo H1N1, e finalmente se os três alvos (a), (b) e (c) forem detectados indica a presença do vírus da Influenza A suína H1N1 pandêmico.

Atualmente, dados demonstram sensibilidade de 99,3% e especificidade de 92,3% da reação em cadeia da polimerase em tempo real para detecção de infecção pelo novo vírus influenza A (H1N1) comparada com a cultura.

Recomendações para a realização do exame diagnóstico:

- a) pacientes que requerem hospitalização
- b) pacientes de alto risco para doença grave (citados acima)
- c) pacientes em protocolos individualizados de cuidado – de acordo com o julgamento clínico

## **6. TRATAMENTO E QUIMIOPROFILAXIA ANTIVIRAL**

O novo vírus influenza A (H1N1) é susceptível tanto ao oseltamivir quanto ao zanamivir. A medicação de escolha para tratamento e profilaxia é o oseltamivir. O julgamento clínico é fator importante na decisão do tratamento. Pacientes com suspeita de infecção pelo novo vírus influenza A (H1N1) que apresentam com quadro febril não complicado não requerem tratamento a menos que façam parte dos grupos de alto risco para complicações. O tratamento é recomendado para:

- 1. Todos os pacientes hospitalizados com infecção suspeita, provável ou confirmada pelo novo vírus influenza A (H1N1)**
- 2. Pacientes de alto risco para complicações do influenza.**

Se o paciente não faz parte do grupo de alto risco ou não encontra-se hospitalizado, os profissionais de saúde devem usar o julgamento clínico para guiar decisões de tratamento. Muitos pacientes infectados com o novo vírus influenza A (H1N1) apresentam uma forma auto-limitada da doença, não apresentando benefício significativo do tratamento específico antiviral. Assim, esforços no sentido de realizar o exame diagnóstico e estabelecer quimioprofilaxia e tratamento devem ser direcionados primariamente para pacientes hospitalizados ou de alto risco para complicações.

Se a decisão for a do tratamento específico, este deve ser iniciado o mais rápido possível, uma vez que está demonstrado maior benefício do tratamento quando instituído dentro de 48 horas do início dos sintomas. Entretanto, alguns estudos demonstram que entre pacientes hospitalizados, o oseltamivir reduz a mortalidade mesmo se iniciado após 48 horas da apresentação dos sintomas. O tratamento antiviral deve ser mantido por 5 dias. Em áreas que continuam apresentando atividade da influenza sazonal, especialmente aquelas nas quais há circulação de vírus resistentes a oseltamivir, recomenda-se a utilização do zanamivir ou da combinação entre oseltamivir e rimantadina ou amantadina para tratamento ou quimioprofilaxia de pacientes com provável influenza sazonal.

Tabela 1. Medicação antiviral recomendada na profilaxia e no tratamento da infecção pelo novo influenza A (H1N1)			
		Tratamento	Quimioprofilaxia
<b>Oseltamivir</b>			
<b>Adultos</b>		75-mg cápsula de 12/12h por 5 dias	75-mg cápsula 1 vez ao dia por 10 dias
<b>Crianças <math>\geq</math> 12 meses</b>	15 kg ou menos	60 mg por dia em duas doses	30 mg 1 vez ao dia por 10 dias
	16-23 kg	90 mg por dia em duas doses	45 mg 1 vez ao dia por 10 dias
	24-40 kg	120 mg por dia em duas doses	60 mg 1 vez ao dia por 10 dias
	>40 kg	150 mg por dia em duas doses	75 mg 1 vez ao dia por 10 dias

Tabela 2. Recomendações do tratamento antiviral com oseltamivir em crianças menores de 1 ano de idade.	
Idade	Tratamento recomendado por 5 dias
<3 meses	12 mg duas vezes ao dia
3-5 meses	20 mg duas vezes ao dia
6-11 meses	25 mg duas vezes ao dia

Tabela 3. Recomendações da quimioprofilaxia antiviral com oseltamivir em crianças menores de 1 ano de idade.	
Idade	Quimioprofilaxia recomendada por 10 dias
<3 meses	Não recomendada; exceto em situação julgada crítica
3-5 meses	20 mg uma vez ao dia
6-11 meses	25 mg uma vez ao dia

Em pacientes com clearance de creatinina entre 10 e 30 mL/min é recomendado que a dose seja reduzida para uma cápsula de 75 mg de uma vez

ao dia, durante 5 dias. Não existem recomendações disponíveis para pacientes submetidos à hemodiálise de rotina e à diálise peritoneal contínua. Sugere-se dose extra de 75 mg após cada sessão de diálise. Pacientes com insuficiência hepática não necessitam de correção de dose.

A duração da quimioprofilaxia é de 10 dias após a última exposição conhecida ao vírus. A indicação da quimioprofilaxia pós-exposição baseia-se na ocorrência de um contato próximo com uma pessoa que é casos confirmado, provável ou suspeito. O período de transmissão pode ocorrer desde 24 horas antes até 7 dias após o início dos sintomas. Crianças e imunossuprimidos têm o potencial de transmissão por um período mais longo, embora hajam poucos dados definitivos quanto a esta questão. A quimioprofilaxia deve ser considerada nos seguintes casos:

**a) Pacientes dos grupos de alto risco que apresentarem contato próximo com casos confirmados, suspeitos ou prováveis**

**b) Profissionais de saúde ou cuidadores que apresentarem contato próximo sem proteção adequada com casos confirmados, suspeitos ou prováveis.**

**c) Outras situações devem ser analisadas individualmente**

O oseltamivir é medicação segura, dotada de poucos efeitos adversos. Pacientes em uso de oseltamivir apresentam maior incidência de náuseas e vômitos além de serem descritos casos de delírio e eventos neuropsiquiátricos.

**Produtos e apresentações:**

**Tamiflu® Roche** — cápsulas de 75mg ( caixa com 10) e pó para suspensão oral (frasco com 30g) que após reconstituição com 52ml de água deve ter 12mg/ml – validade após reconstituição em temp. ambiente 10 dias, sob refrigeração 17 dias

**Oseltamivir Farmanguinhos** – cápsulas de 75mg

**Oseltamivir HC** – solução oral frascos de 50ml com 15mg/ml, validade de 21 dias

## **7. INDICAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR**

Devem ser considerada internação em pacientes que apresentarem quadro clínico caracterizado por disfunção orgânica aguda relacionada ao quadro gripal e pacientes de alto risco para complicações com infecção suspeita, provável ou confirmada. Está indicada internação em terapia intensiva para pacientes que apresentarem as seguintes complicações:

- a) instabilidade hemodinâmica**
- b) sinais e sintomas de insuficiência respiratória**
- c) extenso comprometimento pulmonar ao exame radiológico**
- d) hipoxemia, com necessidade de suplementação de oxigênio acima de 3 l/min para manter saturação arterial de oxigênio acima de 90%**
- e) relação  $PO_2/FiO_2$  abaixo de 300, caracterizando a lesão pulmonar aguda**
- f) necessidade de atendimento fisioterápico contínuo**
- g) alterações laboratoriais como elevação significativa de desidrogenase láctica (DHL) e creatinofosfoquinase (CPK), alteração da função renal, e alteração do nível de consciência.**

Os principais grupos de risco para maior gravidade são portadores de doenças crônicas degenerativa como diabetes, insuficiência renal crônica, pneumopatias crônicas prévias, doença cardiovascular e doença hepática crônica; imunodeprimidos como neoplasias ou quimioterapia nos últimos 3 meses, transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea, e infecção pelo HIV/aids; crianças e idosos; e, gestantes e obesos.

## **8. TRATAMENTO DE SUPORTE**

### **8.1 SUPORTE VENTILATÓRIO**

Dos casos relatados até o presente, observa-se que na presença de hipoxemia grave, a lesão pulmonar parece ser duradoura e não há um padrão

homogêneo de acometimento pulmonar, podendo ocorrer infiltrados lobares, intersticiais e derrame pleural. Assim, a indicação de suporte ventilatório deve-se basear nas condições respiratórias do paciente e em dados gasimétricas.

### **Ventilação mecânica não invasiva**

Apesar do risco teórico da aerossolização com ventilação mecânica não invasiva (VMNI), o uso deste modo ventilatório contribui para redução da necessidade de intubação orotraqueal o que leva à redução das complicações já conhecidas de ventilação mecânica invasiva. O modo ideal de VMNI é BiPAP, com oferta de uma pressão positiva na expiração (idealmente acima de 8) e uma pressão inspiratória que reduz o esforço inspiratório do paciente (titular conforme volume corrente gerado, idealmente pelo menos 6 cmH<sub>2</sub>O acima da pressão expiratória). Nos aparelhos que não permitem ajuste de FiO<sub>2</sub>, recomendamos a oferta adicional de O<sub>2</sub> através de uma entrada paralela no circuito de VMNI.

Os pré-requisitos de VMNI devem ser respeitados, como nível de consciência adequado e estabilidade hemodinâmica. Para pacientes que apresentarem boa tolerabilidade, recomenda-se a avaliação contínua da resposta respiratória para manutenção ou não deste modo ventilatório.

Os profissionais de saúde que manuseiam pacientes em VMNI devem obedecer criteriosamente às recomendações do uso de equipamentos de proteção individual.

### **Ventilação mecânica invasiva**

O racional da ventilação é o mesmo das outras lesões pulmonares graves: não lesar as áreas poupadas ou pouco acometidas.

Tem-se observado que as áreas acometidas, em geral, não parecem ser recrutáveis com altas pressões aplicadas em um curto período de tempo. O edema alveolar é de ocorrência comum e de difícil resolução pela inibição da reabsorção alveolar de líquidos pelo vírus. No uso de altas PEEPs, é comum a hiperdistensão pulmonar das áreas sãs.

## 1 - INICIANDO A VENTILAÇÃO MECÂNICA:

- Usar volume controlado ou pressão controlada
- Iniciar com  $FiO_2 = 100\%$ , PEEP = 5, volume corrente = 6 ml / kg, sem pausa inspiratória, e frequência > 20 com fluxo  $\geq 60$  L / min ou 1 L / segundo.

## 2 - TITULANDO A VENTILAÇÃO MECÂNICA:

- Reduzir a  $FiO_2$  a cada 10 minutos mantendo a  $SpO_2 > 88\%$  ou  $PaO_2 \geq 55$  mm Hg.

- Se a  $FiO_2$  for > 60% e a  $SpO_2$  já estiver  $\leq 88\%$ , subir a PEEP de 2 em 2 (a cada 10 minutos) até a  $SpO_2$  permitir uma redução maior da  $FiO_2$ .

- Se com  $FiO_2$  for = 100% e a  $SpO_2 < 88\%$  subir a PEEP para 10 e progressivamente para 15. (Tentar evitar pressões maiores, atentar para pico de pressão)

- Se persistir a  $SpO_2 < 88\%$  com  $FiO_2 = 1$ , coletar gasometria. Se a  $PaO_2 \geq 55$  apenas aguardar. Se a  $PaO_2 < 55 \Rightarrow$  procurar hospital terciário.

- A hipoxemia pode ser tolerada em casos de impossibilidade de melhor oxigenação já com PEEP e  $FiO_2$  altas .

- Medir a pressão de platô. Em volume controlado pode-se fazer uma pausa inspiratória de 2 segundos ou iniciar um tempo de pausa de 0,5 segundos nos ciclos respiratórios.

- Tentar reduzir o volume corrente até uma pressão de platô menor que 30 cm  $H_2O$ .

- Elevar a frequência respiratória para um  $PaCO_2 < 50$  mm Hg.

- Se a frequência for > 35 podemos aumentar mais a frequência para manter um  $pH \geq 7,10$ .(lembrar de retirar a pausa inspiratória se for o caso, para evitar inversão da relação I:E).

- Parar de aumentar a frequência respiratória se:

- $pH < 7,10$
- Pressão de platô > 30 cm  $H_2O$
- Hipotensão arterial
- Redução do tempo de enchimento capilar (< 2 segundos)

relacionado ao aumento da frequência respiratória.

- Nas duas últimas situações reduzir a frequência até a normalização da PA ou tempo de enchimento capilar.

## **8.2 SUPORTE HEMODINÂMICO**

O suporte hemodinâmico deve seguir as recomendações do *Surviving Sepsis Campaign*, tendo como objetivos a otimização hemodinâmica do paciente baseada em metas de perfusão tecidual.

Princípios básicos:

- Procurar manter PAm  $\geq$  65 mm Hg
- Evitar balanços hídricos positivos
- Manter o tempo de enchimento capilar  $<$  2 segundos (com inotrópico se necessário)
- Se possível cateter central para PVC  $<$  6 mm Hg ou 9 cm H<sub>2</sub>O e pressão venosa de oxigênio central  $>$  35 mm Hg. (Cuidado em manter a PaO<sub>2</sub>  $<$  90 mm Hg para usar esta ferramenta).

## **8.3 SUPORTE RENAL**

Relatos de insuficiência renal nos casos graves infecção pelo novo vírus influenza A (H1N1) têm sido observados, mesmo na ausência de instabilidade hemodinâmica. Assim, a avaliação da função renal é fundamental nesses casos e, ao menor sinal de elevação de creatinina, oligúria ou acidose metabólica de causa renal, a equipe de nefrologia deve ser contactada e a possibilidade de hemodiálise deve ser avaliada.

A hipervolemia pode dificultar o manejo ventilatório desses pacientes, podendo ainda contribuir para edema pulmonar, portanto, se PVC  $>$  6 mm Hg e PAm  $>$  65 mm Hg sem vasopressores (ou mesmo em doses baixas de noradrenalina) deve-se promover balanço hídrico negativo com diuréticos ou aumentar perda na diálise.

#### **8.4 ANTIBIOTICOTERAPIA**

Pacientes com extenso comprometimento pulmonar, principalmente na presença de áreas de condensação, a infecção bacteriana sobreposta deve ser suspeitada. Os agente bacterianos de pneumonia mais prevalentes são o *Streptococcus pneumoniae*, o *Staphylococcus aureus* e o *Haemophilus influenza*, sendo considerado o ceftriaxona na dose de 1 g intravenoso a cada 12 horas o antimicrobiano de escolha nos casos comunitários. Deve-se considerar a hipótese de outros agentes que podem causar quadro respiratório agudo grave, como a *Legionella pneumophila* e o *Mycoplasma pneumoniae*, assim, a associação de um macrolídeo deve ser avaliada. Em subgrupos especiais como pacientes internados há mais que 72 horas, portadores de imunossupressão e colonizados como os pacientes com bronquiectasias e portadores de fibrose cística, seguir protocolo individualizado.

#### **8.5 CORTICOTERAPIA**

Apesar de evidências controversas do uso de corticosteróides nesses pacientes, recomenda-se a utilização da metilprednisolona intravenosa 1 mg/Kg/dose nos casos de injúria pulmonar aguda, especialmente se a relação  $PO_2/FiO_2$  estiver abaixo de 200 após medidas iniciais.

#### **8.6 CUIDADOS GERAIS E PROFILAXIAS:**

Todos os cuidados e profilaxias habituais dispensados aos pacientes internados em unidade de terapia intensiva devem ser aplicados a esses pacientes, como a profilaxia de sangramento do trato digestivo, dieta enteral, prevenção de infecção hospitalar e prevenção de trombose venosa profunda. Tem sido descritos casos de embolia de pulmão concomitante ao quadro pulmonar da influenza e casos de hipercoagulabilidade sistêmica.

## **9. GRUPOS DE ALTO RISCO**

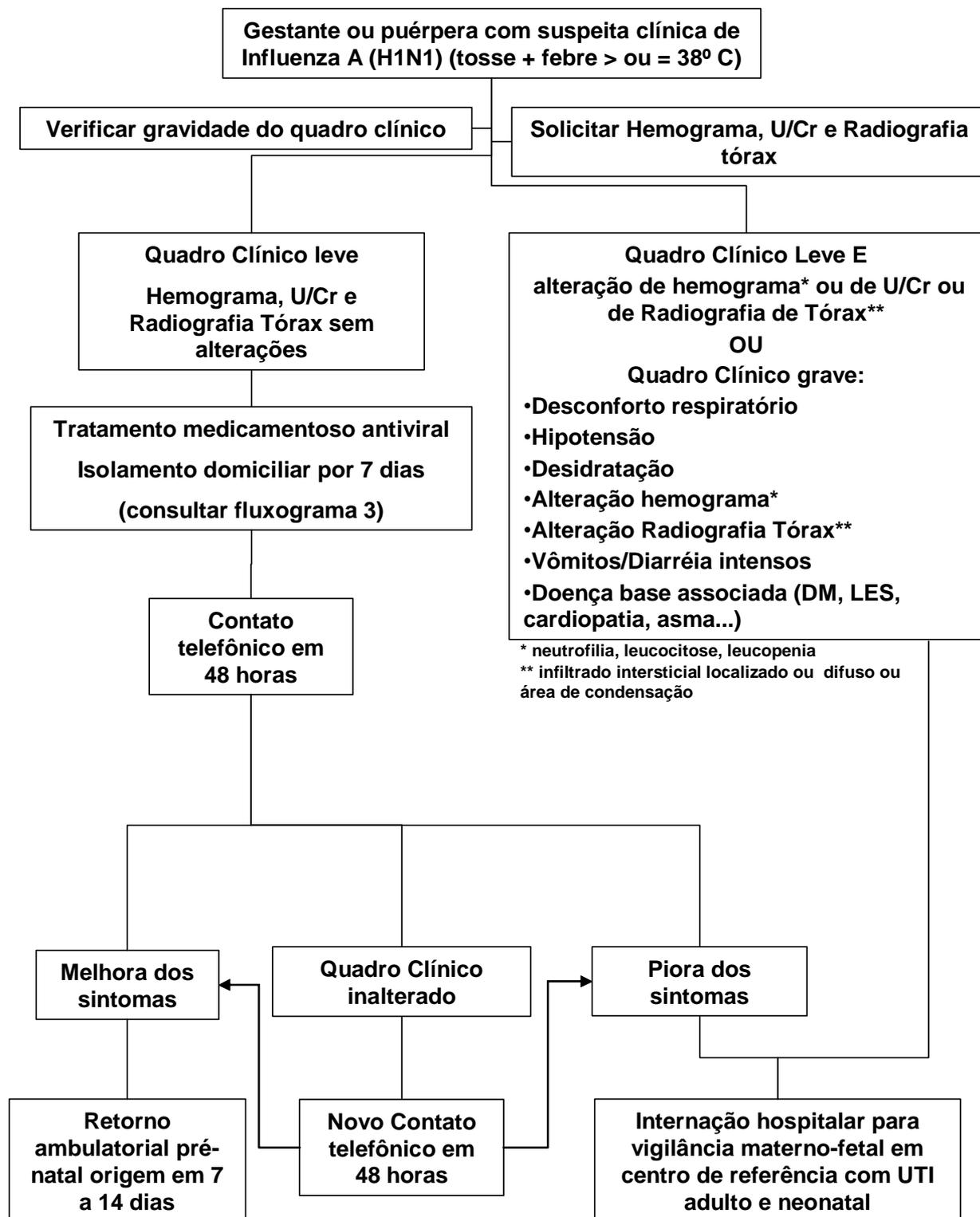
### **9.1 GESTANTES**

Dados divulgados recentemente pelo CDC dos EUA mostram que no primeiro mês de epidemia no território americano foram verificados 34 casos de gripe A (H1N1) em gestantes, e nos dois primeiros meses, houve 6 óbitos em grávidas, metade das quais previamente hípidas e a outra metade com antecedentes pessoais relativamente leves.

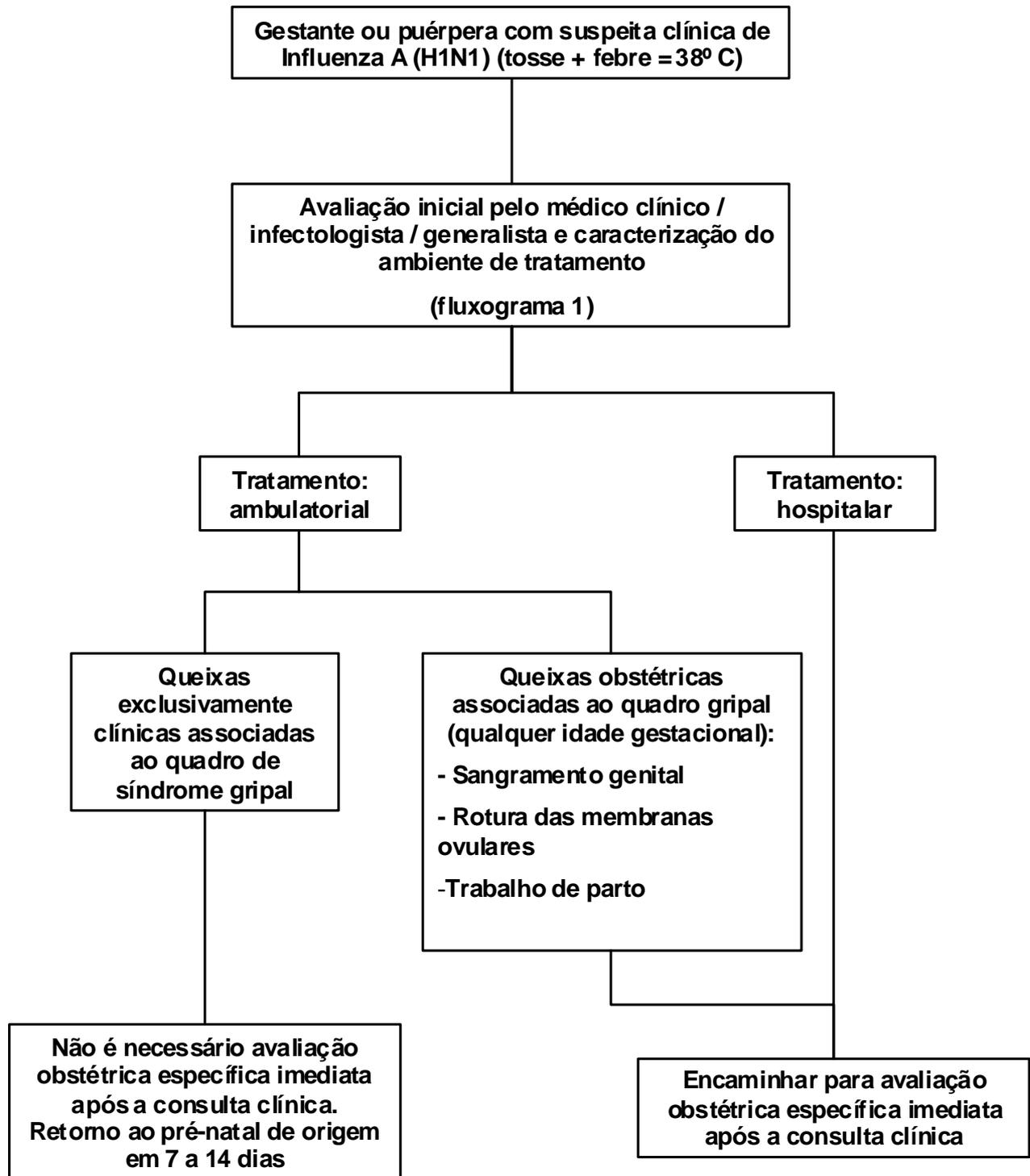
Dados nacionais divulgados reportam uma taxa de letalidade em casos graves ao redor de 11%, e aproximadamente 28,5% de casos graves dentre o total de casos. Entre os casos graves, 55,6% são mulheres, e do total de pacientes que evoluíram para óbito, 39,5% eram gestantes. A gestação foi identificada como o fator de risco mais relacionado ao óbito entre todos os fatores de risco considerados, superando cardiopatias, hipertensão arterial, diabetes e doenças metabólicas, entre outras.

Desta forma, recomendamos atenção especial para este grupo de pacientes, conforme fluxogramas abaixo:

Abordagem de gestantes e puérperas com síndrome gripal durante a pandemia de Influenza A (H1N1)  
Fluxograma 1 - 1º atendimento e seguimento

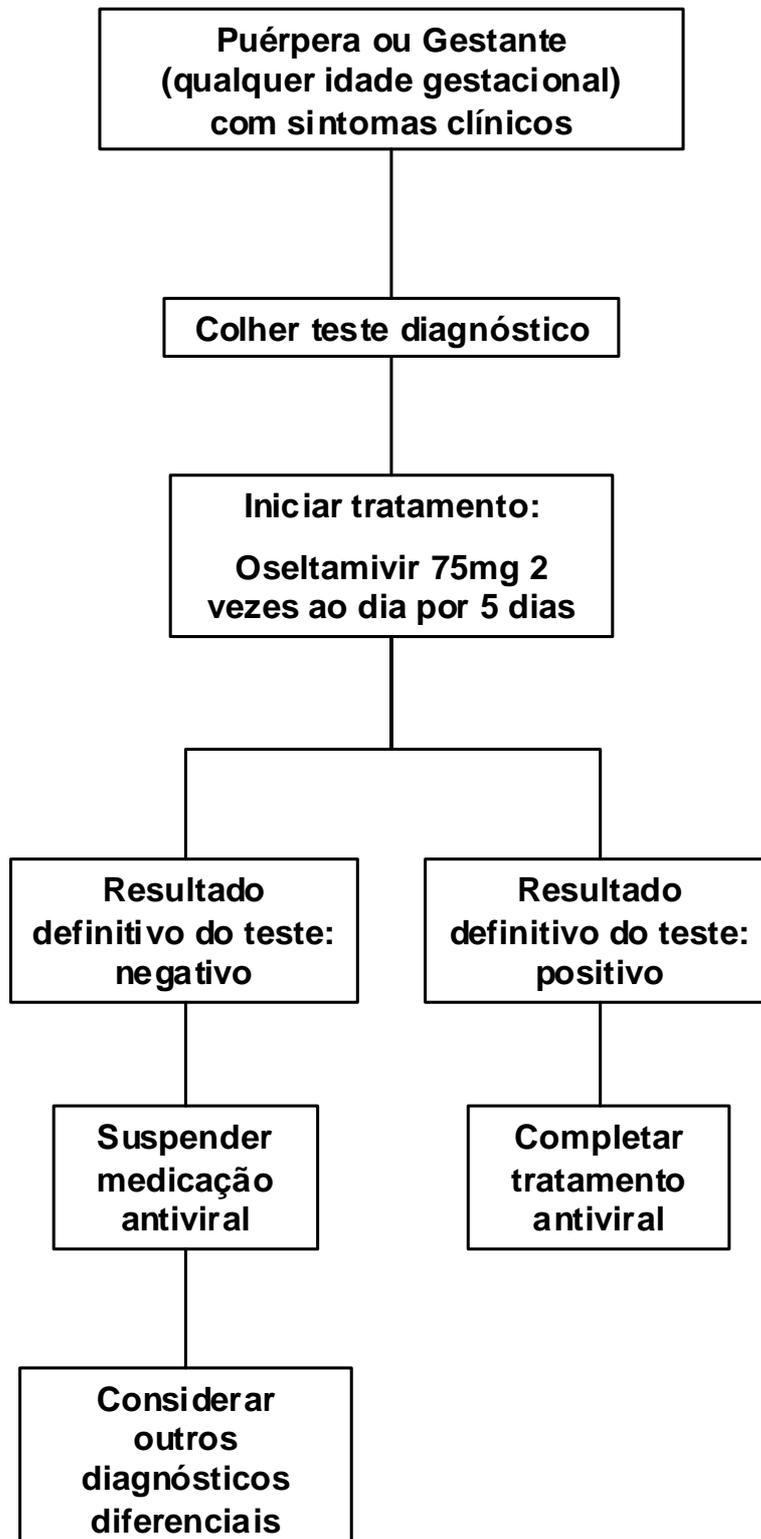


Abordagem de gestantes e puérperas com síndrome gripal durante a pandemia de Influenza A (H1N1)  
Fluxograma 2 - Avaliação Obstétrica



Abordagem de gestantes e puérperas com síndrome gripal durante a  
pandemia de Influenza A (H1N1)

Fluxograma 3 - Tratamento de puérperas e gestantes



Orientações especiais:

- Até o momento, não existe evidência de que gestantes ou puérperas necessitem de internação obrigatória. O presente fluxograma traz as recomendações que se considera serem suficientes para identificação dos casos com real necessidade de internação;

- A paciente alocada para tratamento ambulatorial e isolamento domiciliar deve ser contatada por telefone após 48 horas de sua avaliação inicial. Este contato pode ser realizado por qualquer profissional da área da saúde, evitando assim que estas pacientes de risco precisem deslocar-se novamente até um centro hospitalar;

- Os casos alocados para tratamento hospitalar deverão ser obrigatoriamente internados em instituições de referência que disponham de Unidade de Terapia Intensiva para adultos e recém-natos;

- Até o momento, não existem evidências sólidas que contra-indiquem de forma absoluta a utilização do oseltamivir no ciclo gravídico-puerperal em um contexto de pandemia de doença grave;

- O aleitamento materno deve ser mantido mesmo em mães com casos confirmados e em vigência de tratamento, orientando-se as pacientes a lavarem frequentemente as mãos e a utilizarem máscaras cirúrgicas durante a amamentação;

- Até o presente momento, a utilização de profilaxia farmacológica em gestantes e puérperas permanece em discussão e deve-se aguardar novas diretrizes em relação a este tema.

## **9.2 CRIANÇAS**

Os critérios diagnósticos da lesão pulmonar aguda (LPA) / síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) utilizados em pediatria (American European Consensus Conference) derivam de quatro parâmetros clínicos:

a) Início agudo;

b) Hipoxemia arterial grave não responsiva à oxigenoterapia (relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$  para SDRA e relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$  para LPA);

c) Inflamação pulmonar difusa (infiltrado bilateral no Raio-X de tórax);

d) Ausência de evidência de hipertensão atrial esquerda.

Não existe uma recomendação clara e definida de quando realizar a intubação orotraqueal e iniciar o suporte ventilatório em crianças com LPA/SDRA, à exceção dos pacientes que apresentam alteração do nível de consciência e impossibilidade de manter a permeabilidade das vias aéreas.

Os princípios de ventilação mecânica nessa população são:

- 1) Evitar volumes correntes  $\geq 10\text{ml/kg}$  de peso corpóreo;
- 2) Manter a pressão de platô  $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$ , pH arterial = 7.30-7.45,  $\text{PaO}_2 = 60\text{-}80\text{mmHg}$  ( $\text{SatpO}_2 \geq 90\%$ );
- 3) Utilizar sedação, analgesia (o uso de propofol é contraindicado, assim como o de musculorrelaxantes) e realizar a profilaxia da úlcera de estresse;
- 4) Manter um nível de hemoglobina de  $10\text{g/dl}$ , utilizando transfusão de concentrado de glóbulos nos pacientes instáveis (choque ou hipóxia grave);
- 5) Terapêuticas promissoras incluem:
  - a) Utilização de surfactante intratraqueal;
  - b) Utilização da ventilação com oscilação de alta frequência como terapêutica de resgate;
  - c) Utilização da ventilação não invasiva com pressão positiva;
  - d) Oxigenação de membrana extracorpórea como terapêutica de resgate.
- 6) Terapêuticas baseadas em pesquisas realizadas em pacientes adultos incluem:
  - a) Utilização de corticóide para a inflamação pulmonar e fibrose (não existem estudos da utilização de corticosteróides para o tratamento da LPA/SDRA em crianças);

- b) Utilização de volumes correntes de 4-6ml/kg;
- c) Pressão expiratória final positiva (PEEP) e/ou manobras e estratégias de recrutamento alveolar;
- d) Manejo restritivo de fluidos.

7) Terapêuticas que necessitam pesquisas adicionais:

- a) Utilização da posição prona;
- b) Utilização de broncodilatadores;
- c) Utilização de óxido nítrico inalatório;
- d) Controle estrito da glicemia (80-110g/dl);
- e) Utilização de oxigênio empregando cânulas nasais de alto fluxo.

Não existem dados que suportem a utilização de uso profilático da heparina para prevenção da trombose venosa profunda antes do período etário da puberdade.

Não existe evidência que suporte um método específico de desmame da ventilação pulmonar mecânica para crianças com LPA/SDRA

Não existem critérios de extubação que sejam mais acurados do que o julgamento clínico para as crianças com LPA/SDRA. A rede PALISI utiliza três critérios:

- a) Volume corrente mínimo exalado de 5ml/kg medido no tubo intratraqueal;
- b)  $\text{SatpO}_2 \geq 95\%$  com uma  $\text{PEEP} \leq 5\text{cmH}_2\text{O}$  e  $\text{FiO}_2 \leq 50\%$ ;
- c) Frequência respiratória adequada para a idade.

### **9.3 PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER**

Pacientes portadores de câncer apresentam alto risco de complicações relacionadas a infecção pelo novo vírus influenza A (H1N1). Alguns fatores contribuem para maior risco dessa população:

- a) imunossupressão da própria doença

b) imunossupressão por tratamento específico (quimioterápicos, agentes imunomoduladores)

c) maior incidência de desnutrição

d) menor potencial de reserva na recuperação de disfunções orgânicas.

Relatos de casos de pacientes com neoplasias hematológicas e tumores sólidos são raros na literatura; entretanto essa população específica apresenta altas taxas de complicações sistêmicas e de mortalidade. As recomendações do tratamento seguem as recomendações da população geral. Entretanto, há dúvidas em relação ao potencial de maior tempo de viremia o que se for comprovado deve resultar em recomendação específica de tratamento antiviral por um período maior que 5 dias.

#### **9.4 PACIENTES PORTADORES DE CARDIOPATIAS**

Pacientes cardiopatas são de alto risco para complicações relacionadas à infecção pelo vírus novo da influenza A (H1N1). São fatores determinantes de maior risco:

a) congestão pulmonar crônica

b) estado contínuo de hipoperfusão tecidual

c) maior incidência de hipoxemia e menor reserva pulmonar ao insulto

d) menor capacidade de reação a disfunção orgânica

e) imunossupressão conferida pela cardiopatia

f) maior incidência de eventos tromboembólicos

Aguardam-se dados mais específicos em relação a essa população, entretanto alguns relatos sugerem altas taxas de complicações da influenza A (H1N1) nos cardiopatas.

## **10. PREVENÇÃO**

A principal medida de prevenir a gripe é a higiene das mãos (HM). Se uma pessoa tiver tocado uma superfície que contenha saliva de uma pessoa infectada e levar as mãos à boca ou olhos, pode se infectar. A HM pode ser realizada com água e sabonete ou com álcool gel a 70%.

O paciente deve cobrir sempre o nariz e a boca quando espirrar ou tossir para evitar transmitir para outras pessoas.

Sempre que possível deve-se evitar aglomerações ou locais pouco arejados.

Deve-se manter uma boa alimentação e hábitos saudáveis.

Importante: essas orientações são as mesmas para todos os tipos de gripe e não apenas a Influenza A (H1N1) e servem também para orientar pacientes que estão com quadro gripal e que necessitam ficar em isolamento domiciliar.

### **10.1 CUIDADOS COM PACIENTES SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE INFLUENZA A (H1/N1)**

Profissionais de saúde devem utilizar os seguintes Equipamentos de Proteção Individual:

a) Máscara cirúrgica quando o profissional da área da saúde atuar a uma distância inferior a 1 metro do paciente suspeito ou confirmado de infecção pelo vírus da influenza, em procedimentos que não há geração de aerossóis;

b) Avental de manga longa e luvas de procedimento onde há risco de respingos de sangue, fluidos corpóreos, secreções e excreções;

c) Máscara N95, óculos de proteção e gorro descartável em procedimentos com risco de geração de aerossóis como por exemplo, intubação traqueal, a aspiração nasofaríngea e nasotraqueal, broncoscopia e autópsias ou na coleta de amostras respiratórias.

Para todos os casos suspeitos e confirmados, deve-se fornecer e orientar o uso da máscara cirúrgica para o paciente.

## **10.2 FLUXO DE ATENDIMENTO DE PROFISSIONAIS COM EXPOSIÇÃO DESPROTEGIDA**

Risco de exposição:

O uso do Oseltamivir para quimioprofilaxia está indicado APENAS nas seguintes situações:

- Os profissionais de laboratório que tenham manipulado amostras clínicas que contenham o novo subtipo viral Influenza A(H1N1) SEM UTILIZAR EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI) ADEQUADO;

- Os profissionais de saúde que estiveram envolvidos na realização de procedimentos invasivos (geradores de aerossóis) ou manipulação de secreções de um caso suspeito ou confirmado de infecção pela nova Influenza A(H1N1) sem o uso de EPI ou que o utilizaram de maneira inadequada;

- Outras situações devem ser analisadas individualmente

Afastamento do trabalho

A qualquer momento, se apresentar sintomas, o profissional de saúde deverá ser afastado do trabalho a critério médico.

## **14. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

A pandemia atual do novo vírus influenza A (H1N1) demonstra a complexidade de vírus pré-existentes, que por meio de mutações genéticas e rearranjos tornam-se de alta transmissibilidade inclusive inter-espécies. Em pouco menos de 150 dias de conhecimento das manifestações clínicas da infecção pelo novo vírus influenza A (H1N1), percebe-se sua capacidade de disseminação e seu potencial de gravidade, o que torna fundamental maiores estudos em virologia zoonótica e o aprofundamento no desenvolvimento de uma estratégia de prevenção global, por exemplo, com a introdução de uma vacina.

O estado atual da pandemia pelo novo vírus influenza A (H1N1) transcende as barreiras geográficas e impõe a importância crítica de uma colaboração internacional para conter a disseminação da infecção e prevenir novos surtos futuros.

## **15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Gray GC, McCarthy T, Capuano AW, et al. Swine workers and swine influenza virus infections. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1871--8.
2. CDC. Update: influenza activity---United States and worldwide, May 20--September 15, 2007. *MMWR* 2007;56:1001--4.
3. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005--2009. *N Engl J Med* 2009.
4. Olsen CW, Brammer L, Easterday BC, et al. Serologic evidence of H1 swine Influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerg Infect Dis* 2002;8:814--9.
5. CDC. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection---Mexico, March--April 2009. *MMWR* 2009;58:467--70.
6. CDC. Interim guidance for protection of persons involved in U.S. avian influenza outbreak disease control and eradication activities. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2006. Available at <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/protect-guid.htm>.
7. Occupational Safety and Health Administration. OSHA guidance update on protecting employees from avian flu (avian influenza) viruses. Washington, DC: US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration; 2006. Available at [http://www.osha.gov/OshDoc/data\\_AvianFlu/avian\\_flu\\_guidance\\_english.pdf](http://www.osha.gov/OshDoc/data_AvianFlu/avian_flu_guidance_english.pdf).
8. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA* 2009;301:1034--41.
9. Lackenby A, Thompson CIDemocratis J. The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:626--38.

10. Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, et al. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007--08 Season. *Emerg Infect Dis* 2009;15:552--60.
11. World Health Organization. Viruses resistant to oseltamivir (Tamiflu) identified. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_antiviral\\_resistance\\_20090708/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_resistance_20090708/en/index.html).
12. CDC. Interim guidance on antiviral recommendations for patients with novel influenza A (H1N1) virus infection and their close contacts. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2009. Available at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>.
13. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003--32.
14. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605--15.
15. CDC. Update: novel influenza A (H1N1) virus infections---worldwide May 6, 2009. *MMWR* 2009;58:453--8.
16. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:164--77.
17. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 2007;39:132--5.
18. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis* 2009;48:e89.
19. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; e-published ahead of print.

20. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol* 2009;45:191--5.
21. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775--85.

## **16. COLABORADORES**

### **Introdução, histórico, quadro clínico e tratamento**

- Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas
- Professor José Otávio C. Auler Junior
- Dra. Sônia Lucena Cipriano
- Vanusa Barbosa Pinto
- Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

### **Patogênese**

- Dra. Clarisse M. Machado
- Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

### **Diagnóstico - Biologia Molecular**

- Prof. Alberto José da Silva Duarte
- Dr. Helio Hehl Caiaffa Filho

### **Obstetrícia**

- Dr. Felipe Silva Fittipaldi
- Dr. Pedro Paulo Pereira
- Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco
- Prof. Marcelo Zugaib

### **Cuidados Intensivos – Adultos**

- Adriana Sayuri Hirota
- Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas
- Dra. Ho Yeh Li
- Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar
- Dr. Marcelo Park
- Ruy Pires Neto

### **Cuidados Intensivos – Pediátricos**

- Prof. Wether Brunow de Carvalho

### **Cuidados Intensivos – Câncer e cardiopatia**

- Dra. Filomena Regina Barbosa Gomes Galas
- Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

#### **Recomendações Gerais**

- Prof. Antonio Alci Barone
- Profa. Anna Sara Shafferman Levin

#### **Gabinete de Crise do HCFMUSP**

- Prof. Dr. José Otavio C. Auler Junior
- Dr. José Manoel de Camargo Teixeira
- Prof. Dr. Antonio Alci Barone
- Profa. Dra. Anna Sara Shafferman Levin
- Dr. Carlos Alberto Suslik
- Prof. Dr. Milton de Arruda Martins
- Dr. Pedro Takanori Sakane
- Prof. David Everson Uip
- Profa. Eloísa Bonfá