

**PROTOCOLO
ESTADUAL
PARA ASSISTÊNCIA E
VIGILÂNCIA AOS
CASOS DE SÍNDROME
GRIPAL
E SÍNDROME
RESPIRATÓRIA
AGUDA GRAVE COM
ÊNFASE
NA INFLUENZA**

Governo do Estado de Minas Gerais

Governador – Fernando Damata Pimentel

Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais

Secretário – Fausto Pereira dos Santos

Secretária Adjunta – Alzira de Oliveira Jorge

Subsecretaria de Políticas e Ações de Saúde

Subsecretária – Miriam Maria de Souza

Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde

Subsecretária – Celeste de Souza Rodrigues

Subsecretaria de Regulação em Saúde

Subsecretária – Maria do Carmo

Superintendência de Vigilância Epidemiológica Ambiental e Saúde do Trabalhador

Superintendente – Rodrigo Fabiano do Carmo Said

Superintendência de Redes de Atenção à Saúde

Superintendente – Ana Augusta Pires Coutinho

Superintendência de Assistência Farmacêutica

Superintendente – Homero Cláudio Rocha Souza Filho

Assessoria de Comunicação Social

Assessora – Patrícia Corrêa Giudice

Minas Gerais, 2015

3ª edição revisada

EQUIPE DE ELABORAÇÃO

- Tânia Maria Marcial – Médica Infectologista.
- Marco Antônio Bragança de Matos – Médico.
- Francisco Leopoldo Lemos – Médico Veterinário.
- Adriana de Azevedo Mafra – Médica Internista.
- Adriana Carla de Miranda Magalhães – Médica Epidemiologista.
- Ana Luísa Furtado Cury – Bióloga.
- Frederico Bruzzi de Carvalho – Médico Intensivista.
- Frederico Figueiredo Amâncio – Médico Infectologista.
- Gláucia Fernandes Cota – Médica Infectologista.
- Gisele Maria Bicalho Resende – Jornalista.
- Heloisa Helena Belucci Duarte – Médica Epidemiologista.
- Imaculada Campos Dias Oliveira – Farmacêutica Bioquímica.
- Marise Oliveira Fonseca – Médica Infectologista.
- Myriam Araújo Coelho.
- Regina Coeli Magalhães Rodrigues – Médica pediatria.
- Márcia Regina Cortez – Enfermeira.
- Welfane Cordeiro Júnior – Médico Intensivista.

EQUIPE DE REVISÃO – VERSÃO 2015

- Tânia Maria Marcial – Médica Infectologista do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde – CIEVS Minas – SES/MG.
- Janaína Fonseca Almeida – Enfermeira. Coordenadora Estadual de Doenças Transmissíveis (DVE/SVEAST/SVPS/SES-MG).
- Márcia Regina Cortez – Enfermeira – Referência Técnica do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde – CIEVS Minas – SES/MG.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	06
1. DEFINIÇÕES.....	08
2. AGENTES ETIOLÓGICOS.....	09
2.1 Vírus Influenza Sazonal.....	09
2.2 Outros vírus Influenza de importância internacional.....	10
2.3 Outros agentes etiológicos.....	11
3. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA.....	13
4. MANEJO CLÍNICO.....	16
4.1 Classificação de risco e fluxo de encaminhamento dos pacientes entre os níveis de atenção à saúde.....	17
5. INDICAÇÃO E COLETA DE EXAME PARA DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO.....	23
6. TRATAMENTO ESPECÍFICO.....	24
6.1 Indicação do uso de oseltamivir.....	24
6.2 Período para início e duração do tratamento com oseltamivir.....	25
6.3 Oseltamivir: Apresentação e doses recomendadas.....	25
7. QUIMIOPROFILAXIA.....	27
8. ANTIBIOTICOTERAPIA.....	29
8.1 Infecção pulmonar bacteriana associada à Influenza em adultos.....	29
8.2 Infecção pulmonar bacteriana associada à Influenza em crianças.....	34
9. VACINAÇÃO.....	39
10. MEDIDAS DE BIOSSEGURANÇA PARA PROFISSIONAIS E SERVIÇOS DE SAÚDE.....	41
10.1 Indicações de utilização de equipamentos de proteção individual – EPI....	42
10.2 Nos serviços de saúde.....	42
11. ANEXOS.....	44
12. REFERÊNCIAS.....	47

INTRODUÇÃO

Em Minas Gerais o período epidêmico das doenças respiratórias corresponde aos meses de outono e inverno. As infecções virais respiratórias agudas são as que ocorrem com maior frequência neste período. Mais de 10 gêneros de vírus com mais de 200 tipos antigenicamente diferentes são responsáveis por estas infecções¹. O resfriado é a infecção mais comum, principalmente em crianças na idade pré-escolar. A metade dos casos de resfriado é causada pelo rinovírus, seguida pelo coronavírus, responsável por 10 a 15% e menos comumente o adenovírus, o metapneumovírus, enterovírus e bocavírus².

O resfriado caracteriza-se pela presença de sintomas relacionados ao comprometimento das vias aéreas superiores, como congestão nasal, rinorreia, tosse, rouquidão, febre variável, e menos frequentemente mal-estar, mialgia e cefaleia. O quadro geralmente é brando, de evolução benigna (2 a 4 dias), mas podem ocorrer complicações como otites, sinusites e bronquites e quadros graves.

A gripe ou influenza é causada pelo vírus Influenza. Geralmente inicia-se com a instalação abrupta de febre alta, acima de 38°C, seguida de mialgia, dor de garganta, prostração, dor de cabeça e tosse seca. A febre é o sintoma mais importante 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.

A gripe pode ocorrer durante todo ano, mas a maioria dos casos ocorre no período epidêmico que dura de 5 a 6 semanas. Neste período, a influenza pode acometer 10 a 40% da população. Durante a epidemia é observado aumento de morbidade e mortalidade principalmente relacionado ao aumento de taxas de pneumonia e outras complicações relacionadas à gripe².

No mundo ocorrem aproximadamente 3 a 5 milhões de casos graves por ano e de 250 a 500 mil mortes, principalmente entre idosos e portadores de doenças crônicas³. No Brasil apesar de sempre ter representado um problema de saúde pública, somente a partir do ano de 2009 com a pandemia da influenza A (H1N1) é que medidas de prevenção, controle e tratamento começaram a ser amplamente divulgadas pelas autoridades públicas^{4,5}. A pandemia pelo vírus Influenza Pandêmico (H1N1) 2009 no Brasil foi dividida em duas fases epidemiológicas e operacionais distintas. No início da epidemia, a estratégia de

enfrentamento baseou-se em medidas de contenção, definidas por identificação precoce, tratamento, isolamento de casos e seguimento de seus contatos próximos. Na segunda fase a prioridade foi a assistência aos casos graves ou com potencial para complicação⁵.

A partir da segunda fase de enfrentamento no ano de 2009 e até o momento o Ministério da Saúde estabeleceu como estratégia a abordagem sindrômica para a Síndrome Gripal (SG) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).

Neste protocolo serão abordados os aspectos epidemiológicos e a abordagem clínica dos quadros de síndrome gripal sem complicações, associados a fatores de risco para complicações, sinais de agravamento, coleta de material para diagnóstico específico, tratamento e infecções bacterianas relacionadas no adulto e na criança. Serão abordados os principais diagnósticos diferenciais de importância no Estado. Também serão discutidas a vacinação, a quimioprofilaxia e as medidas de prevenção e controle para influenza.

1.DEFINIÇÕES

Quadro 1 – Definições de síndrome gripal, síndrome respiratória aguda grave e surto de síndrome gripal.

Síndrome gripal (SG)	<p>Indivíduo que apresente febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico.</p> <p>Em crianças com menos de dois anos de idade, considera-se também como caso de síndrome gripal: febre de início súbito (mesmo que referida) e sintomas respiratórios (tosse, coriza e obstrução nasal), na ausência de outro diagnóstico específico.</p>
Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)	<p>Indivíduos de qualquer idade, com Síndrome Gripal e que apresentem dispneia OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU sinais de desconforto respiratório E/OU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumento da frequência respiratória de acordo com a idade, ou piora nas condições clínicas de base; • Taquipneia em Crianças: Até 2 meses: FR ≥ 60 irpm; > 2 meses e < 12 meses: FR ≥ 50 irpm; de 13 meses a 4 anos: FR ≥ 40 irpm; > 4 anos: FR ≥ 30 irpm. • Taquipneia em Adultos: FR: > 25 irpm, na ausência de febre. ✓ Hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente. ✓ Crianças: além dos itens acima, observar também: batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência. <p>O quadro clínico pode ou não ser acompanhado de alterações laboratoriais e radiológicas listadas abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterações laboratoriais: leucocitose, leucopenia ou neutrofilia; • Radiografia de tórax: infiltrado intersticial localizado ou difuso ou presença de área de condensação.
Surto de síndrome gripal	<p>Caracteriza-se pela ocorrência de pelo menos três casos de síndrome gripal em ambientes fechados/restritos*, com intervalo de até sete dias entre as datas de início dos sintomas.</p> <p>ATENÇÃO: Em ambiente hospitalar, considerar a ocorrência de pelo menos 3 casos de síndrome gripal ocorridos no mesmo setor, vinculados epidemiologicamente e que ocorreram, no mínimo, 72 horas após a data de admissão.</p>

*Exemplos de ambientes fechados/restritos: asilos e clínicas para repouso; creches; unidades prisionais ou correcionais; população albergada; dormitórios coletivos; bases militares; mesma unidade de produção em empresas ou em indústrias; mesmo setor de hospitais.

2. AGENTES ETIOLÓGICOS

2.1 Vírus Influenza Sazonal

A influenza (gripe) é uma infecção viral que afeta principalmente nariz, garganta, brônquios e, ocasionalmente, os pulmões. O quadro clínico dura aproximadamente uma semana, sendo reconhecido por apresentar febre alta de início repentino, acompanhada por dores musculares, dor de cabeça, mal-estar intenso, tosse não produtiva e coriza.

O vírus influenza é transmitido principalmente de uma pessoa infectada para outra por meio de gotículas e pequenas partículas produzidas pela tosse, espirro ou durante a fala. Também pode ocorrer através do contato das mãos com superfícies contaminadas. Desde que foi implantada a vigilância de SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave), em 2009, observa-se que os vírus predominantes no Brasil são: Influenza A(H1N1) pdm09, vírus Influenza B e Influenza A/H3 sazonal³.

2.1.1 Características da influenza

O período de incubação dura de um a quatro dias. A transmissibilidade em adultos ocorre principalmente 24 horas antes do início dos sintomas e em até três dias após o final da febre. Nas crianças pode durar em média 10 dias e nos pacientes imunossuprimidos por mais tempo.

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

O aumento da temperatura corpórea é geralmente mais acentuado em crianças do que em adultos.

São sinais e sintomas comuns: o aparecimento súbito de calafrios, mal-estar, cefaleia, mialgia, dor de garganta, artralgia, prostração, rinorreia e tosse seca. Podem estar presentes diarreia, vômito, fadiga, rouquidão e hiperemia conjuntival. As queixas respiratórias tornam-se mais evidentes com a progressão da doença e mantêm-se, em geral, por três a quatro dias após o desaparecimento da febre.

A rouquidão e a linfadenopatia cervical são mais comuns em crianças.

A tosse, a fadiga e o mal-estar podem persistir pelo período de uma a duas semanas e até por mais de seis semanas ⁶.

2.2 Outros vírus Influenza de importância internacional

2.2.1 Vírus H3N2 forma variante (H3N2v)

Em 2011 foi detectada nos Estados Unidos uma forma variante do vírus da influenza que resultou da recombinação do vírus H3N2 com o vírus H1N1 pós-pandêmico⁷. De janeiro a setembro de 2012, 309 casos de infecção H3N2v foram detectados naquele país. Em 2013 foram registrado apenas 19 casos. Estas infecções foram na sua maioria associados com a exposição prolongada a porcos em feiras agrícolas.

O quadro clínico é semelhante à influenza sazonal, assim como o tratamento a ser instituído⁸. No Brasil, até o momento não está previsto a realização de exames para identificação do vírus. Deve-se suspeitar de influenza pelo H3N2v em pessoas que viajaram para os Estados Unidos para regiões onde esteja ocorrendo surto da doença e que apresentem quadro de síndrome gripal até 07 dias após o retorno.

✓ Para maiores informações consultar:

<http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-cases.htm>

2.2.2 Gripe aviária

2.2.2.1 Vírus Influenza A (H5N1)

O surto inicial da gripe aviária altamente patogênica Influenza A (H5N1) ocorreu em Hong Kong, em 1997. Desde o final de 2003, a disseminação geográfica do Influenza A (H5N1) entre as aves na Ásia, Europa, Oriente Médio e África tem causado preocupações devido ao risco de pandemia, tornando-se necessária a vigilância mundial desta doença. Em janeiro de 2007, mais de 250 casos confirmados de infecção humana com o Influenza A (H5N1), em 10 países, foram notificados à OMS⁹.

Deve-se suspeitar de infecção pelo vírus A (H5N1) em pessoas com febre e quadro de doença respiratória grave, incluindo pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA), com história de viagem até sete dias antes do início dos sintomas para países onde esteja ocorrendo infecção pelo vírus A (H5N1) em pessoas ou aves¹⁰.

✓ Para maiores informações consultar:

<http://www.cdc.gov/flu/avianflu/guidance-followup.htm>.

2.2.2.2 Vírus Influenza A (H7N9)

Os primeiros casos identificados de influenza A (H7N9), infecção pelo vírus da gripe aviária em humanos, ocorreram na China durante fevereiro e março de 2013. Um total de 82 pessoas tiveram confirmação de infecção pelo vírus H7N9. A idade média foi de 63 anos (variação de 2 a 89); 73% eram do sexo masculino e 84% residentes em áreas urbanas. Os casos confirmados ocorreram em seis áreas da China.

Dos 77 indivíduos que possuem dados disponíveis, a maioria teve contato com aves ou outros animais vivos. Um total de 17 pessoas (21%) morreram após uma duração média da doença de 11 dias. Em dois grupos familiares, a transmissão de humano para humano de vírus H7N9 não pôde ser descartada.

A maioria das pessoas com infecção confirmada por vírus H7N9 apresentaram quadro clínico grave, caracterizado por febre alta e insuficiência respiratória, e epidemiologicamente relacionados^{11,12}. Até o momento, este vírus não foi identificado no Brasil.

2.3 Outros agentes etiológicos

A SG e a SRAG podem ser causadas por outros agentes etiológicos que se encontram listados no quadro 2, com descrição das características clínicas e epidemiológicas.

Quadro 2 – Agentes etiológicos não influenza causadores de SG e SRAG – características clínicas e epidemiológicas.

Agente etiológico	Características epidemiológicas	Características clínicas
Adenovírus²	Mundialmente distribuído. Causa surtos principalmente no final do inverno, primavera e início do verão.	Associados a síndromes do trato respiratório superior como faringite e conjuntivite, mas que também pode causar pneumonia e diarreia. O RX de tórax pode mostrar infiltrado pulmonar bilateral. Outras complicações respiratórias agudas incluem bronquiolite obliterante e bronquiectasia.
Bactérias²: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Bacilos gram-negativos, <i>Chlamydia</i> (ou <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Legionella sp.</i>	Não existe período sazonal, predomina no inverno e início da primavera.	Aparecimento súbito de calafrios, seguido de febre, dor torácica e tosse com expectoração mucopurulenta. Estes achados estão presentes em aproximadamente 81% dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade Os sinais, sintomas e exame físico variam de acordo com a idade do paciente, a terapia prévia com antibiótico e a gravidade da doença.
Bocavírus humano²	O perfil sazonal ainda não está bem estabelecido. Contudo, em países de clima temperado a ocorrência é mais acentuada no inverno e início da primavera.	A sintomatologia é de um resfriado comum, com febre e rinorreia, e também sibilos e dispneia. Na ocorrência de agravos, geralmente registra-se o desenvolvimento de bronquite, bronquiolite e pneumonia e síndrome “pertussis-like”.
Coronavírus Middle East Respiratory Syndrome (MERS -Cov)^{14,15,16}	Identificado em 2012 na Arábia Saudita. Identificado também em outros países da Península Arábica: Emirados Árabes, Qatar, Oman, Jordânia, Kuwait, Yemen e Líbano. Deve-se suspeitar em pessoas que apresentarem as características clínicas sugestivas e que tiveram contato nos últimos 14 dias com caso suspeito ou confirmado. A taxa de letalidade até maio de 2014 é de 30%.	Caso típico de MERS-Cov consiste de febre, tosse e falta de ar. A pneumonia é um achado comum. Sintomas gastrointestinais, incluindo diarreia podem ocorrer. Doença grave pode causar insuficiência respiratória que exige ventilação mecânica e suporte em uma unidade de cuidados intensivos. Alguns doentes tiveram falência de órgãos, especialmente de rins, ou choque séptico. Doença mais grave ocorre em imunossuprimidos e pessoas com doenças crônicas.
Hantavírus forma cardiopulmonar^{17,18,19}	Em Minas Gerais, a doença se concentra no Triângulo Mineiro. Outros estados brasileiros com destaque são: SP, MT, DF, PR, SC e RS. Pessoas com suspeita de contato com aerossóis contendo fezes de rato. Suspeitar também em pacientes procedentes da região sudoeste da Argentina (vírus Andes) até a 24 dias do início dos sintomas. No caso do vírus Andes existe relato de transmissão de	O quadro inicial pode cursar com febre, mialgia, exantema, cefaleia, calafrios, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Alguns casos evoluem para a forma cardiopulmonar com a apresentação de tosse seca, taquicardia, dispneia e hipoxemia, edema pulmonar. RX de tórax mostra infiltrado intersticial difuso bilateral, que rapidamente evolui com preenchimento alveolar. Insuficiência respiratória e colapso

Agente etiológico	Características epidemiológicas	Características clínicas
	pessoa a pessoa	circulatório. Plaquetopenia, linfócitos atípicos, com ou sem leucocitose e desvio à esquerda, hemoconcentração.
Metapneumovírus²	Ocorre no final do inverno e início da primavera nos Estados Unidos, Holanda, Reino Unido, Noruega, e Finlândia, e final da primavera e verão em Hong Kong.	Infecção de vias aéreas superiores, podendo envolver o trato respiratório inferior em casos mais graves, levando a sibilância e tosse. Em pacientes que requerem internação, as manifestações clínicas variam de bronquiolite e exacerbação de asma a pneumonia grave e síndrome respiratória aguda.
Parainfluenza²	De distribuição mundial, pode ocorrer durante todo o ano.	Nos adultos imunocompetentes, as infecções são geralmente assintomáticas ou leves, com infecções das vias aéreas superiores autolimitadas. O risco de doença grave é maior entre idosos, particularmente os institucionalizados.
Rhinovírus²	Agente etiológico mais comum dos resfriados, sem sazonalidade definida.	Além de infecções das vias aéreas superiores podem causar também infecções do trato respiratório inferior e exacerbações de asma tanto em adultos quanto em crianças.
Vírus sincicial respiratório (VSR)²	De distribuição mundial, causa surtos sazonais em meses frios (outono e inverno). Grupo de risco: imunocomprometidos, crianças < 6 meses, cardiopatas, pneumopatas e idosos institucionalizados.	Doença do trato respiratório inferior, bronquiolite, broncoespasmo, pneumonia e insuficiência respiratória em crianças.

3. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Casos que devem ser notificados:

- Pacientes internados com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) – **Notificar no SINAN Influenza online: www.saude.gov.br/influenza. Ficha de Registro Individual de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) internada ou óbito SRAG.**
- Óbito por SRAG – **Notificar no SINAN Influenza online: www.saude.gov.br/influenza. Ficha de Registro Individual de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) internada ou óbito SRAG.**
- Surtos de Síndrome Gripal (SG) em comunidades fechadas – **Notificar de forma**

agregada no módulo de surto do SINAN Net, assinalando no campo “código de agravo/doença” o CID J06.

Atenção: Casos de surtos em que pacientes de SG evoluírem para forma grave (SRAG) e forem hospitalizados, deverão ser notificados individualmente no SINAN Influenza online.

✓ O que não deve ser notificado:

Casos isolados de SG, com ou sem fator de risco para complicações pela doença, inclusive aqueles para os quais foi administrado o antiviral.

Conduta frente aos contatos próximos de SRAG:

Considerar o momento em que ocorreu a exposição à fonte de infecção, ou seja, ao caso suspeito ou confirmado de SRAG, verificando se houve exposição durante o período de transmissão da doença:

- Adultos: um dia antes do início dos sintomas, até 7 dias após o início dos sintomas.
- Crianças menores de 12 anos: um dia antes do início dos sintomas, até o 14º dia após início dos sintomas.
- Após avaliação, se o contato apresentar SRAG, notificar o caso que necessitar de hospitalização ou evoluir para óbito.
- Síndrome Gripal com fatores de risco para complicações: Avaliação médica e início do tratamento com antiviral. Não é necessário notificar o caso.
- Síndrome Gripal sem fatores de risco: Avaliação e início do tratamento com antiviral conforme conduta médica. Não é necessário notificar o caso.
- Realizar quimioprofilaxia nos contatos conforme indicação deste Protocolo (Vide item 7 – Quimioprofilaxia).

Deteção e investigação de surtos:

Os responsáveis pela instituição ou serviço devem comunicar imediatamente à Vigilância Epidemiológica (VE) do município a ocorrência de surtos em ambientes fechados restritos.

A VE municipal deverá investigar imediatamente a suspeita notificada e comunicar à VE

regional e estadual.

✓ **Notificação disponível no site:**

www.saude.mg.gov.br

Medidas imediatas:

- Orientar todas as pessoas da instituição sobre os sintomas da Influenza e as medidas de prevenção para novos casos;
- Orientar o doente com sintomas de SG que evite o contato com pessoas susceptíveis enquanto estiver em período de transmissão da doença (até 5 dias após início dos sintomas) e providenciar avaliação médica para os mesmos. Não sendo possível evitar o contato, orienta-lo a utilizar máscara cirúrgica.
- Utilizar equipamentos de proteção individual (EPI's), e orientar os profissionais que realizarão o atendimento sobre as medidas para controle de infecção.

Investigação:

- Preencher planilha de casos, detalhando cada caso suspeito: nome, idade, data de início de sintomas, necessidade de hospitalização, presença de comorbidades ou fatores de risco, uso de medicamentos, história de vacinação contra Influenza.
- Selecionar uma amostragem de casos (10%) para coleta de espécimes clínicos (swab combinado de nasofaringe).
- Notificar no módulo de surto do SINAN Net, assinalando no campo “código de agravo/doença” o CID J06.
- Emitir relatório de estudo descritivo e analítico do surto.
- Encerrar a investigação oportunamente após 60 dias da notificação.

4. MANEJO CLÍNICO

Para assistência aos pacientes com suspeita da Influenza é necessária avaliação clínica criteriosa com a classificação de risco e o estabelecimento dos fluxos de referência para os pacientes na rede assistencial. A maioria dos casos suspeitos será atendida na atenção primária.

A evolução usual da influenza é a resolução espontânea em sete dias, embora a tosse, o mal-estar e a fadiga possam permanecer por algumas semanas. Alguns casos podem evoluir com complicações.

Quadro 3 – Fatores de risco para complicações e sinais de agravamento.

Fatores de risco para complicações	<ul style="list-style-type: none">✓ Grávidas em qualquer idade gestacional, puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal); <p>Indivíduos que apresentem:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Pneumopatias (incluindo asma);✓ Cardiovasculopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica);✓ Nefropatias;✓ Hepatopatias;✓ Doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme);✓ Distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus descompensado);✓ 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);✓ Imunossupressão (incluindo medicamentosa ou pelo vírus da imunodeficiência humana);✓ Obesidade (Índice de Massa Corporal – IMC ≥ 40);✓ Indivíduos menores de 19 anos de idade em uso prolongado com ácido acetilsalicílico (risco de Síndrome de Reye);✓ Adultos ≥ 60 anos;✓ Crianças < 5 anos;✓ População indígena aldeada.
Sinais de agravamento sem indicação de terapia intensiva*	<ul style="list-style-type: none">✓ Aparecimento de dispneia ou taquipneia ou hipoxemia (saturação de $O_2 < 94\%$ e $\geq 90\%$);✓ Persistência ou aumento da febre por mais de três dias (pode indicar pneumonite primária pelo vírus influenza ou secundária a uma infecção bacteriana);✓ Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica;✓ Exacerbação de doença cardíaca pré-existente;✓ Miosite comprovada por exames laboratoriais;

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alteração do sensório; ✓ Exacerbação dos sintomas gastrointestinais em crianças; ✓ Desidratação; ✓ Alterações na radiografia de tórax: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltrado intersticial localizado; ▪ Infiltrado difuso; ▪ Presença de área de condensação; ✓ Alterações no hemograma: leucocitose ou leucopenia ou neutrofilia.
Sinais de agravamento com indicação de terapia intensiva*	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Instabilidade hemodinâmica; ✓ Sinais e sintomas de insuficiência respiratória; ✓ Comprometimento pulmonar ao exame radiológico; ✓ Hipoxemia, com necessidade de suplementação de oxigênio acima de 3 l/min. para manter saturação arterial de oxigênio acima de 90%; ✓ Relação PO_2/FiO_2 abaixo de 300, caracterizando a lesão pulmonar aguda; ✓ Necessidade de atendimento fisioterápico contínuo; ✓ Alterações Clínicas e laboratoriais: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteração do nível de consciência. ▪ Elevação significativa de desidrogenase láctica (DHL) e, ▪ Elevação significativa de creatinofosfoquinase (CPK); ▪ Alteração da função renal.

* **ALERTA:** Deve ser dada atenção especial a essas alterações quando ocorrerem em pacientes que apresentem fatores de risco para a complicação por influenza.

4.1 Classificação de risco e fluxo de encaminhamento dos pacientes entre os níveis de atenção à saúde.

Para facilitar o manejo clínico e o estabelecimento de fluxos no atendimento aos pacientes, adotaremos, com modificações, a classificação feita no protocolo estadual de 2011²⁰, dividindo pacientes em grupos A, B, C e D de acordo com fatores de risco e sinais de agravamento, assim como as recomendações sobre os locais de atendimento, de acordo com estes critérios.

Grupo A: pacientes com síndrome gripal que podem ser acompanhados em ambulatórios ou consultórios médicos, que não apresentam fatores de risco ou sinais de agravamento.

Grupo B: pacientes com síndrome gripal que podem ser acompanhados em ambulatórios ou consultórios médicos que apresentam fatores de risco, sem sinais de agravamento.

Grupo C: pacientes com sinais de agravamento ou SRAG que necessitam de internação, mas não têm indicação de UTI.

Grupo D: pacientes com sinais de agravamento ou SRAG e que têm indicação de UTI

Nas figuras 1, 2, 3, 4 e 5 estão descritas as condutas a serem tomadas para os pacientes dos grupos A, B, C e D:

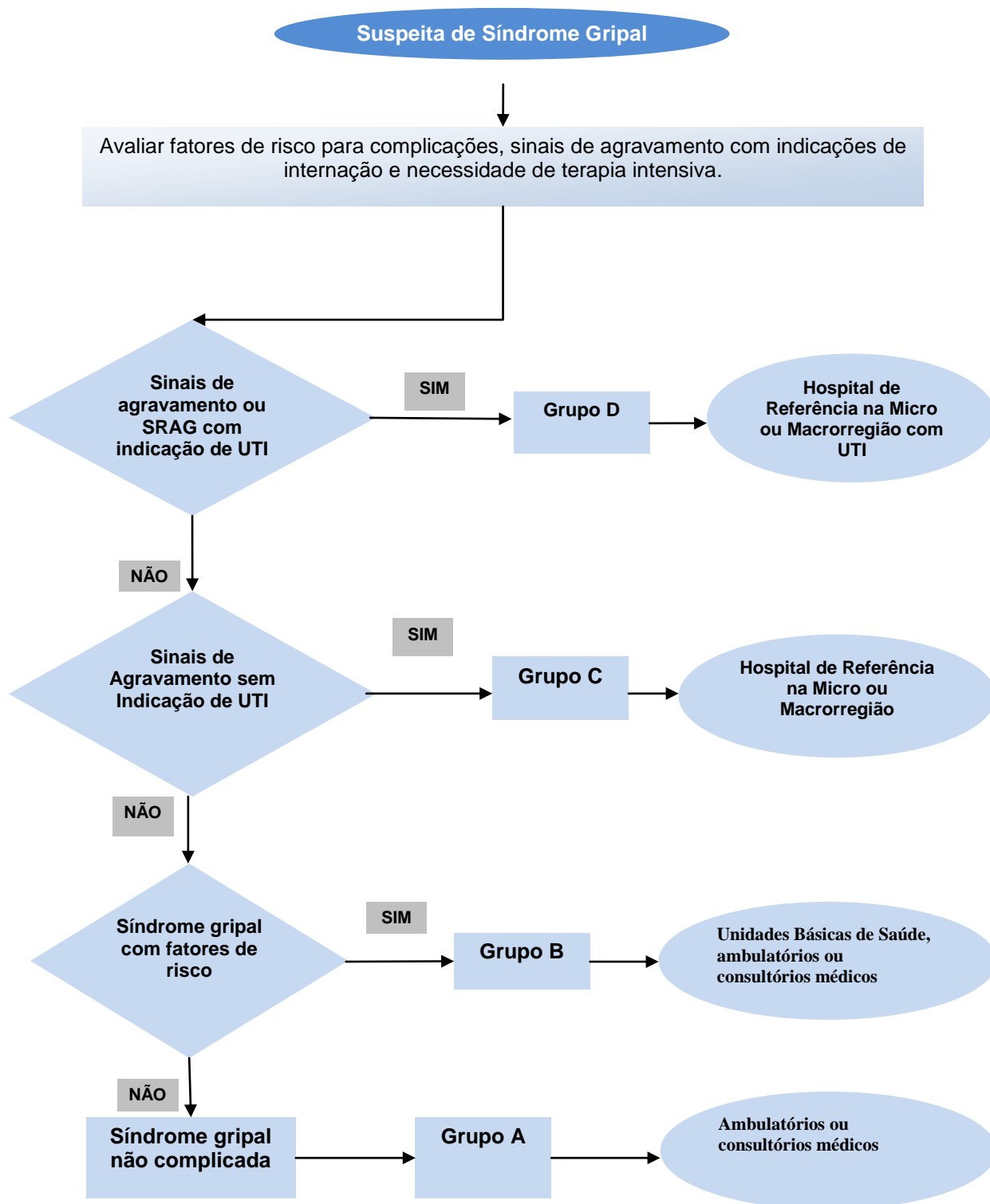


Figura 1 – Fluxo de encaminhamento dos pacientes com suspeita de Influenza nos serviços de saúde.

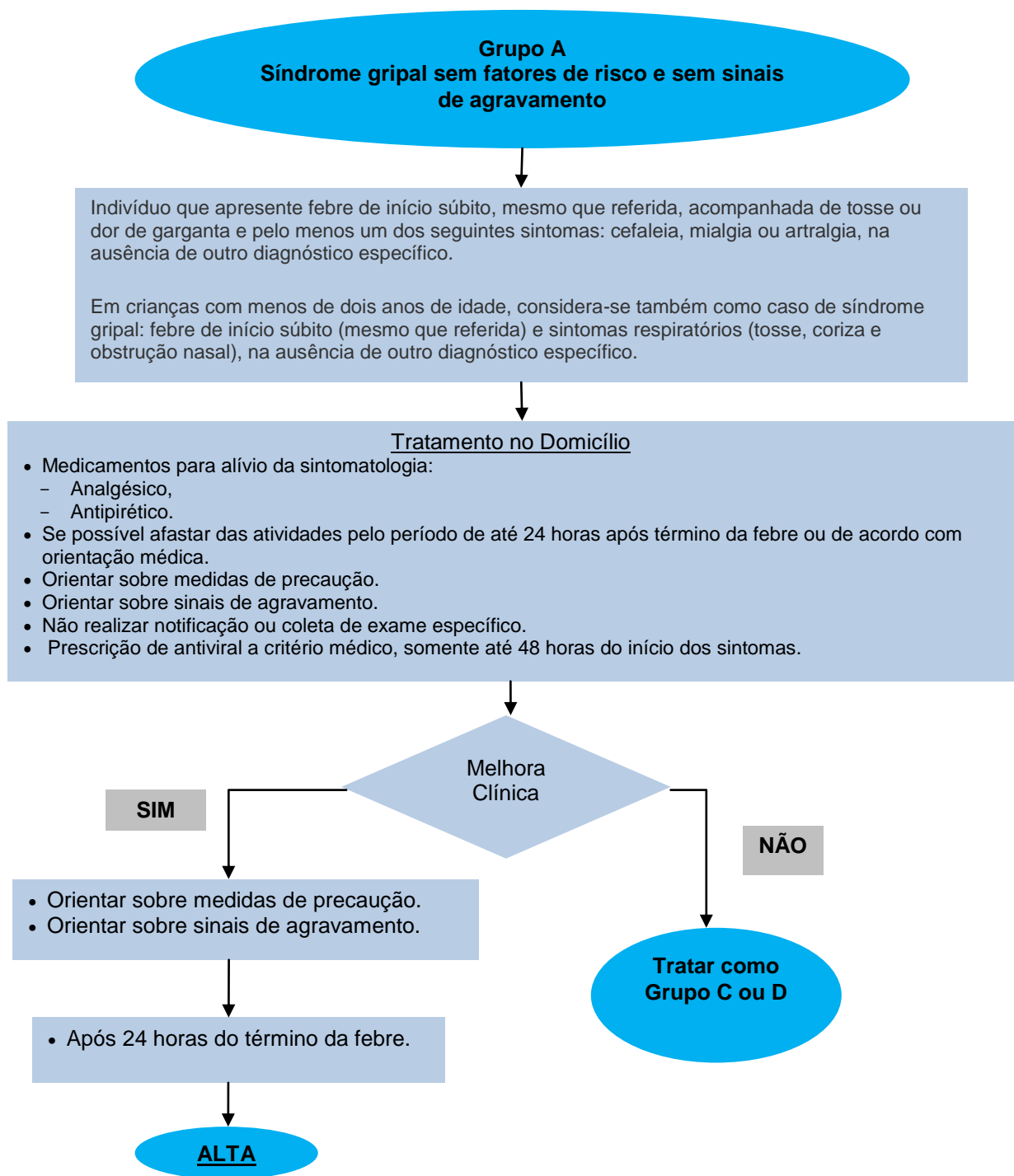


Figura 2 – Conduta nos indivíduos com SG – Grupo A.

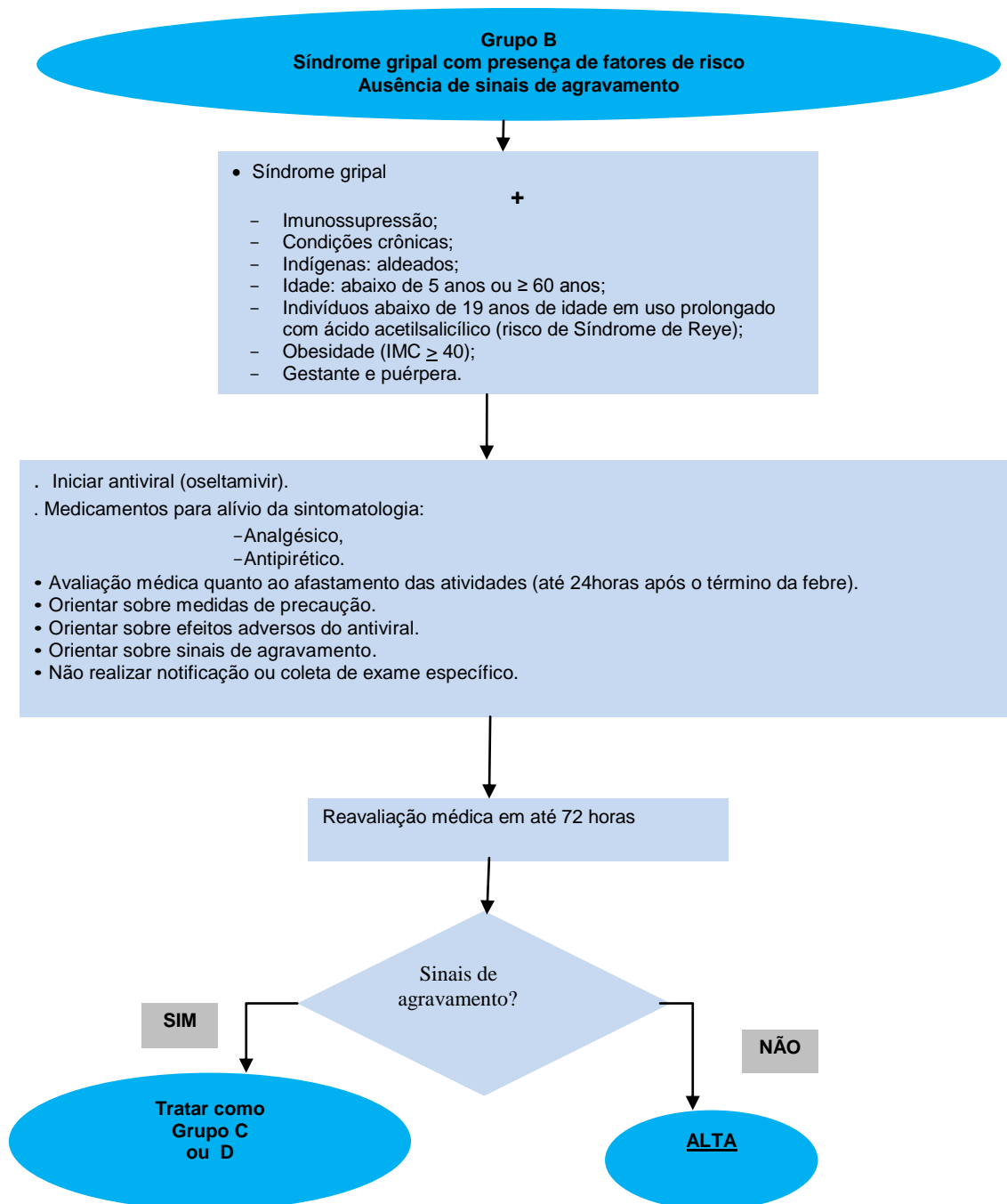


Figura 3 – Conduta nos indivíduos com síndrome gripal – Grupo B.

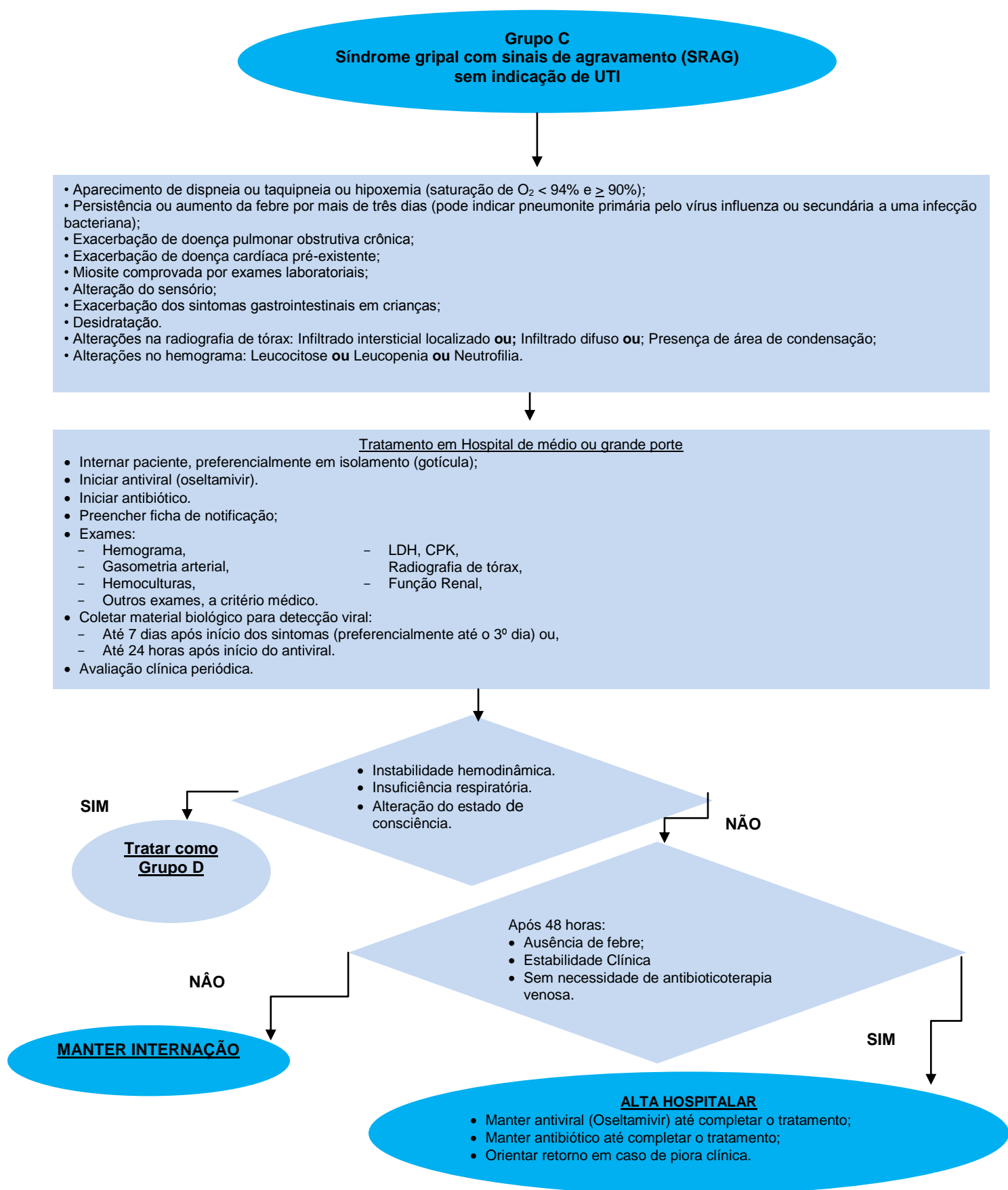


Figura 4 – Conduta nos indivíduos com síndrome gripal – Grupo C.

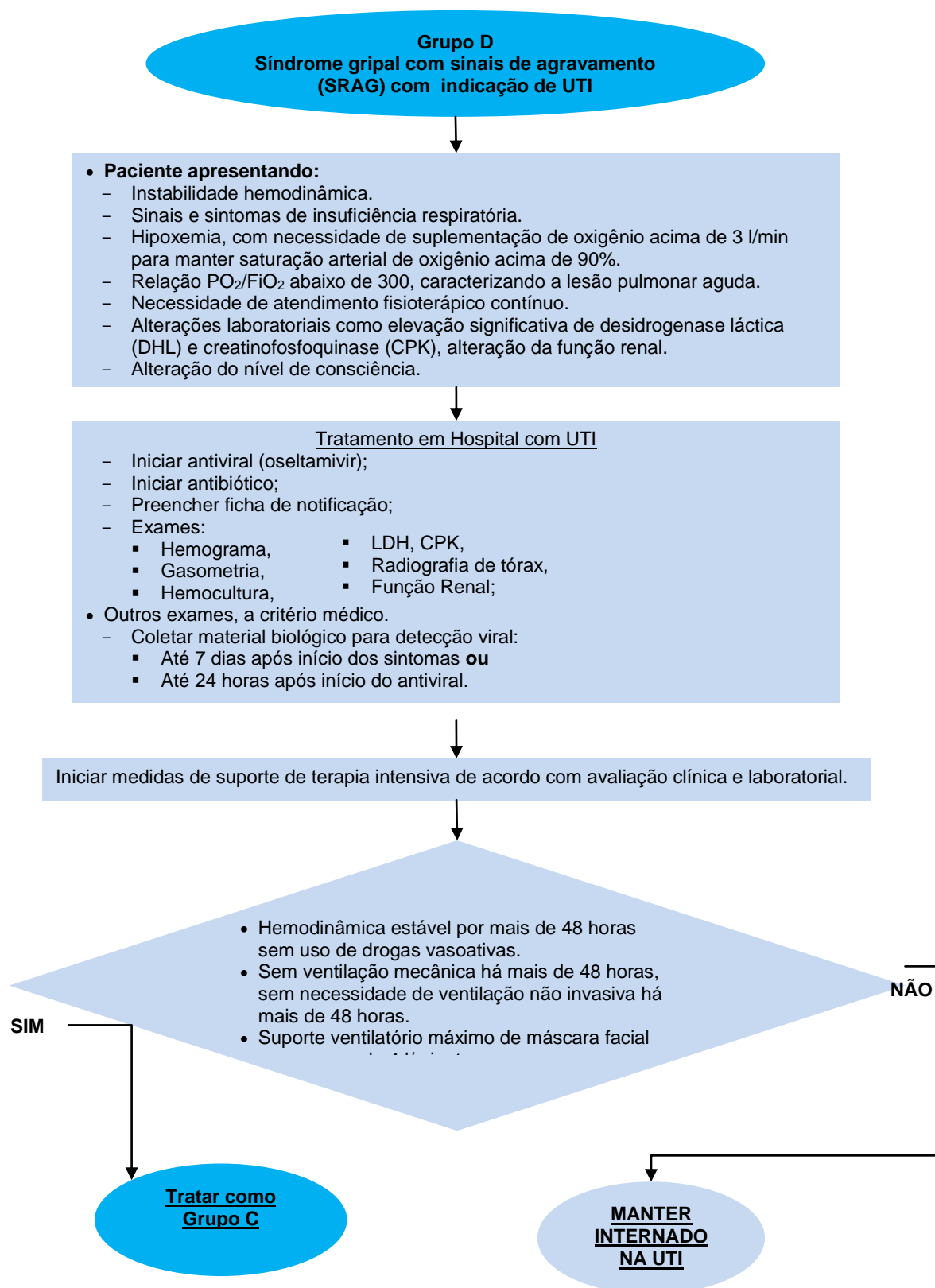


Figura 5 – Conduta nos indivíduos com síndrome gripal – Grupo D

OBSERVAÇÃO: em caso de suspeita de coronavírus ou gripe aviária (vide quadro 2) o paciente deve ser colocado em isolamento respiratório.

5. INDICAÇÃO E COLETA DE EXAME PARA DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO^{21, 22}

Coletar amostras apenas de casos SRAG e daqueles referentes aos surtos por SG em comunidades restritas. Indica-se também coleta de amostras para o diagnóstico *post mortem* para os pacientes de SRAG, sem o diagnóstico etiológico prévio e em locais onde for possível.

As amostras de secreção nasofaringeana devem ser coletadas preferencialmente até o terceiro dia após o início dos sintomas. Eventualmente, este período poderá ser ampliado para até, no máximo, 7 dias após o início dos sintomas e 24 horas após o início do antiviral. A coleta poderá ser realizada após 48 horas do início da terapia antiviral para avaliação de resistência, quando houver disponibilidade do exame de genotipagem.

5.1 Indicação para a coleta de amostras em situação de óbito

- Recomendado para os casos de SRAG sem o diagnóstico etiológico prévio;
- Pulmões e brônquios são os espécimes de escolha, embora os ácidos nucleicos virais possam ser detectados também em outros tecidos (tonsilas, traqueia, mucosa nasal) pela técnica de RT-PCR em tempo real;
- Coletar no mínimo **OITO** fragmentos de cada tecido com dimensões aproximadas de 1 a 3 cm. **Colocar as amostras coletadas de órgãos diferentes em recipientes separados e identificados;**
- Biópsia do **parênquima pulmonar** direito e esquerdo, preferencialmente da região central dos brônquios (hilar), dos brônquios direito e esquerdo e da traqueia proximal e distal; das **tonsilas** e **mucosa nasal**;
- Em pacientes que tiveram suspeita de miocardites, encefalites e rabdomiólise podem ser coletados fragmentos do miocárdio (ventrículo direito e esquerdo), SNC (córtex cerebral, gânglios basais, ponte, medula e cerebelo) e músculo esquelético, respectivamente;
- Espécimes de qualquer outro órgão, mostrando aparente alteração macroscópica, podem ser encaminhados para investigação de etiologia viral.

6. TRATAMENTO ESPECÍFICO

No Brasil, a droga disponível para tratamento específico da Influenza é o medicamento antiviral oseltamivir (TAMIFLU[®]) que deve ser utilizado, preferencialmente, até 48 horas depois da data de início dos sintomas. Como em toda prescrição terapêutica, deve-se atentar para as interações medicamentosas, as contraindicações formais e os efeitos adversos.

O antiviral está disponível em algumas Unidades Básicas de Saúde (UBS), Unidades de Pronto Atendimento (UPA's) e Unidades Hospitalares de todos os municípios, para tratamento de casos suspeitos de SRAG e SG, não havendo necessidade de aguardar o diagnóstico laboratorial de influenza para iniciar o uso da medicação. Para receber o antiviral, o paciente deve apresentar prescrição médica, que pode ser emitida tanto por profissionais da rede pública, como da rede privada.²³ O zanamivir é outro medicamento disponível e está indicado em situações especiais conforme descrito abaixo no item 6.4.

6.1 Indicação de uso de oseltamivir

- Quadro clínico suspeito de gripe (influenza) sem fatores de risco para complicações, sem sinais de agravamento ou sem síndrome respiratória aguda grave: O tratamento poderá ser utilizado, a critério médico.
- Pacientes com fatores de risco para complicações: O tratamento é altamente recomendado.
- Pacientes com sinais de agravamento ou com síndrome respiratória aguda grave: O tratamento é altamente recomendado.

O tratamento específico deve ser realizado independentemente da situação vacinal do paciente e da confirmação laboratorial.

6.2 Período para início e duração do tratamento com Oseltamivir

- O início do tratamento deve ser o mais precoce possível, **preferencialmente até 48 horas do início dos sintomas**. Após o estabelecimento das manifestações clínicas em pacientes com SRAG e com fatores de risco para complicações, o antiviral apresenta benefícios, mesmo se iniciado após 48 horas ⁶.
- A duração do tratamento é de 05 (cinco) dias.
- Nos casos graves, este período poderá ser estendido de acordo com avaliação médica;

6.3 Oseltamivir: apresentação e doses recomendadas

O Oseltamivir (Tamiflu®) está disponível em cápsulas de 30 mg, 45 mg e 75 mg. A suspensão oral também se encontra disponível para uso pediátrico. No caso de crianças e adultos que necessitem de sua utilização por via oral, também é possível seguir as instruções de diluição do item 6.3.1.

A dose recomendada para adultos é de 75mg de 12 em 12 horas.

Doses recomendadas de Oseltamivir para crianças menores de 01 ano de idade:

Idade	Dose	Frequência	Volume (de acordo com diluição)
< 3 meses	12mg	12/12 horas	Diluir cápsula de 30mg em 5 ml de água potável, administrar 2ml
3-5 meses	20mg	12/12 horas	Diluir cápsula de 30 mg em 5 ml de água potável, administrar 3 ml
De 6-11 meses	25mg	12/12 horas	Diluir cápsula de 30 mg em 5 ml de água potável, administrar 4 ml

Doses recomendadas de Oseltamivir para crianças com idade acima de 01 ano e abaixo de 12 anos de acordo com o peso:

Peso	Dose	Frequência	Volume (de acordo com diluição do item 6.3.1)
Menos de 15 kg	30mg	12/12 horas	2 ml
De 15 a 23 kg	45mg	12/12 horas	3 ml
De 23 a 40 kg	60mg	12/12 horas	4 ml
Acima de 40 kg	75mg	12/12 horas	5 ml

Considerar a possibilidade de utilização de dose dobrada de Oseltamivir (150mg) de 12 em 12 horas nas seguintes circunstâncias: insuficiência respiratória; neutropenia; imunossupressão; quimioterapia; uso de corticosteróides; obesidade grau III.

Na insuficiência renal, a dose deve ser ajustada se o clearance de creatinina for ≤ 30 ml/min. A dose a ser administrada será de 75mg de 24/24 horas. Se em hemodiálise, administrar dose de 30 mg após cada sessão e em pacientes em diálise peritoneal a dose recomendada é 30mg, uma vez por semana.

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

6.3.1 Diluição do fosfato de Oseltamivir a partir da cápsula de 75 mg²¹

Para pacientes que irão utilizar a dose de 75mg e com dificuldades de deglutição:

- Em uma colher de sopa, adicionar, aproximadamente 5 ml de líquido adocicado (para mascarar o sabor amargo).
- Abrir cuidadosamente a cápsula de fosfato de Oseltamivir 75 mg, adicionar o conteúdo ao líquido, misturar e administrar imediatamente o conteúdo total ao paciente.

Para crianças com indicação de doses menores que 75mg:

- Segurar a cápsula de fosfato de Oseltamivir 75 mg sobre um copo de vidro limpo, abrir cuidadosamente a cápsula e verter todo o conteúdo da cápsula no fundo do copo.
- Adicionar 5 ml de água potável ao pó, utilizando seringa graduada de 5 ml. Misturar com uma colher limpa por dois minutos.
- A concentração da suspensão preparada a partir da cápsula de Oseltamivir 75 mg é de 15 mg/ml.
- Aspirar para a seringa a quantidade prescrita ao paciente.
- Não é necessário retirar qualquer pó branco não dissolvido, por ser excipiente inerte.

Para crianças menores de 01 ano de idade

- **Se idade inferior a 3 meses:** diluir cápsula de 30 mg em 5ml de água potável – 1 ml = 6mg.

Nesta situação a dose a ser administrada será próxima da dose indicada. O ideal é administrar a solução pediátrica.

6.4 Indicações do uso de zanamivir

O zanamivir é um antiviral utilizado pela via inalatória. Ele pode ser utilizado nas seguintes situações:

- Intolerância ao Oseltamivir.
- Não resposta ao Oseltamivir, quando este for introduzido até 48h após início dos sintomas e em pacientes que estejam em unidades hospitalares, principalmente se imunocomprometidos.

Idade	Tratamento	Forma de administração
Adultos e crianças \geq 5 anos	10mg de 12/12h por 05 dias	2 inalações por via oral de 5 mg cada, isto é, um alvéolo do <i>Rotadisk</i> [®] por inalação

*O pó está no interior das quatro “bolhas” do disco prateado denominado Rotadisk[®]. Em cada “bolha” há uma dose de 5 mg de **zanamivir**. O medicamento contido nas “bolhas” do Rotadisk[®] é aspirado pela boca por meio de um dispositivo plástico chamado Diskhaler[®]. Maiores informações consultar a bula do medicamento.

- O medicamento **está contra indicado** em crianças com idade menor que cinco anos e em portadores de pneumopatias crônicas devido ao risco de provocar **broncoespasmo severo**⁶.

7. QUIMIOPROFILAXIA

A quimioprofilaxia é recomendada no período máximo de 48 horas após exposição aos casos suspeitos ou confirmados de influenza, nas seguintes situações:

- Pessoas com risco elevado de complicações, não vacinadas ou vacinadas há menos de duas semanas, após exposição a caso suspeito ou confirmado de influenza.
- Crianças com menos de 9 anos de idade, primovacinadas, necessitam de uma segunda dose de vacina com intervalo de um mês para serem consideradas

vacinadas. Aquelas com condições ou fatores de risco, e que foram expostas a caso suspeito ou confirmado no intervalo entre a primeira e a segunda dose ou com menos de duas semanas após a segunda dose, deverão receber quimioprofilaxia se tiverem comorbidades ou se tiverem menos de dois anos de idade.

- Pessoas com graves deficiências imunológicas (exemplos: pessoas que usam medicamentos imunossupressores; pessoas com Aids com imunodepressão avançada) ou outros fatores que possam interferir na resposta à vacinação contra a influenza, após contato com pessoa com infecção.
- Profissionais de laboratório, não vacinados ou vacinados a menos de 15 dias, e 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.

A quimioprofilaxia não é recomendada, mesmo nas situações descritas, se a pessoa estiver adequadamente vacinada. São consideradas adequadamente vacinadas as pessoas acima de 9 anos de idade que receberam há 15 ou mais dias uma dose da vacina indicada para o ano em questão e crianças abaixo de 9 anos que receberam duas doses com intervalo de 30 dias entre elas, sendo a segunda dose aplicada há 15 dias ou mais.

A dose do Oseltamivir para a quimioprofilaxia para adultos é de 75mg de 24/24 horas. A dose de zanamivir para adultos e crianças maiores que 5 anos de idade é 5mg de 24/24 horas. O período de duração da quimioprofilaxia é de 10 dias.

A dose recomendada para crianças abaixo de 01 ano:

Idade	Dose	Frequência	Volume (de acordo com diluição do item 6.3.1)
< 3 meses	12mg	24/24 horas	Diluir cápsula de 30mg em 5 ml de água potável, dar 2ml
3-5 meses	20mg	24/24 horas	Diluir cápsula de 30 mg em 5 ml de água potável, dar 3 ml
De 6-11 meses	25mg	24/24 horas	Diluir cápsula de 30 mg em 5 ml de água potável, dar 4 ml

A dose recomendada para crianças com idade acima de 01 ano e inferior a 12 anos varia de acordo com o peso:

Peso	Dose	Frequência	Volume (de acordo com diluição do item 6.3.1)
Menos de 15 kg	30mg	24/24 horas	2 ml
De 15 a 23 kg	45mg	24/24 horas	3 ml
De 23 a 40 kg	60mg	24/24 horas	4 ml
Acima de 40 kg	75mg	24/24 horas	5 ml

Todas as pessoas submetidas à quimioprofilaxia devem receber orientação para procurar assistência médica aos primeiros sinais de SG para avaliação de tratamento precoce com antiviral.

8 ANTIBIOTICOTERAPIA

8.1 Infecção pulmonar bacteriana associada à influenza em adultos

Nos quadros clínicos de maior gravidade, o profissional de saúde que atende pacientes com Síndrome Gripal (SG) ou com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) deve estar atento para o diagnóstico e tratamento de infecções bacterianas, sobretudo pulmonares.

No período da epidemia de Influenza muitos casos de pneumonia adquirida na comunidade se tornarão suspeitos de Influenza, principalmente os quadros mais graves.

Coinfecção bacteriana ocorre em torno de 0,5% dos casos de influenza em indivíduos jovens e saudáveis, aumentando em cinco vezes o risco (2,5%) nas pessoas que apresentam fatores de agravamento: adultos com 65 ou mais anos de idade, crianças abaixo de 5 anos, gestantes, obesidade grau III e presença de comorbidades, incluindo

doenças pulmonares, doença cardiovascular, renal hepática e neurológica crônica, doenças metabólicas e condições imunossupressoras²⁴.

Os agentes etiológicos comumente envolvidos são os que colonizam a orofaringe. Os mais comumente isolados foram: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*, diferindo dos agentes mais comumente encontrados na Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC), descritos no quadro 2, principalmente com relação ao *S. aureus*, podendo ser um dos fatores associados à alta taxa de mortalidade nestes pacientes. No quadro abaixo estão descritos os patógenos mais comumente associados à PAC^{25, 26, 27,28}.

Quadro 4 – Patógenos mais comuns associados à Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) em ordem decrescente.

PAC ambulatorial (leve)	Internados (Não em unidades de terapia intensiva)	Internados em unidade de terapia intensiva (grave)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bacilos gram-negativos
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Vírus respiratórios	Vírus respiratórios	<i>Legionella sp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Legionella sp.</i>	

Adaptado de Diretrizes Brasileiras para Pneumonia Adquirida na Comunidade em Adultos Imunocompetentes. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2009;35(6):574-601.

Em pacientes internados, principalmente em UTI, existe risco adicional de adquirir infecção hospitalar principalmente por *Staphylococcus aureus* oxacilino resistente (MARSA) e gram negativos resistentes, sendo muito frequentes os coliformes e *Pseudomonas aeruginosa*.

Em pacientes internados com pneumonia grave é praticamente impossível excluir a presença de pneumonia bacteriana, mesmo se for identificado o vírus da Influenza.

O diagnóstico microbiológico é de difícil realização mesmo com hemoculturas ou culturas de secreção respiratória baixa positiva, pelo risco de não identificação de patógeno responsável.

8.1.1 Características clínicas e laboratoriais da pneumonia causada por Influenza e pneumonia bacteriana associada

Algumas características clínicas e laboratoriais são sugestivas de pneumonia viral e outras de pneumonia bacteriana associada. No entanto, em todos os casos graves é imperativa a indicação de antibioticoterapia. No quadro abaixo, apresentamos as características clínicas e laboratoriais da Pneumonia por Influenza e Pneumonia Bacteriana^{29,30,31}.

Quadro 5 - Diferenças clínicas e laboratoriais da pneumonia relacionada à Influenza e pneumonia bacteriana associada

Características clínicas e laboratoriais	Pneumonia influenza	Pneumonia bacteriana
Comprometimento respiratório	1 a 2 dias após a instalação dos sintomas.	4 a 7 dias após a instalação dos sintomas.
Evolução do quadro respiratório	Tosse geralmente seca (podendo ser produtiva em 40% dos casos), dispneia, taquipneia, presença de hemoptóicos, alterações na gasometria arterial, rápida deterioração clínica com evolução para insuficiência respiratória.	Piora de sintomas respiratórios: tosse, dispneia, taquipneia, aumento da expectoração, presença de escarro purulento, presença de hemoptóicos, dor torácica, alterações na gasometria arterial (queda na saturação de O ₂ , retenção de CO ₂ , acidose).
Febre	+++; pico nas primeiras 24 horas do início dos sintomas, com duração geralmente de 3 dias (variação de 1 a 5 dias).	+++; febre após período de defervescência febril <u>ou</u> aumento da temperatura <u>ou</u> persistência da febre após 3 a 5 dias.
Radiografia de tórax	Processo difuso.	Presença de infiltrado lobar <u>ou</u> aparecimento de novo infiltrado.
Contagem de leucócitos	Normal ou baixo, raramente aumentado.	Aumentado
Identificação de Influenza	+++	++ - diminui a chance de identificação viral por ser mais tardia
Pesquisa de bactérias em amostras do trato respiratório baixo (escarro, aspirado traqueal, lavado broncoalveolar)	Flora normal	Cultura ou Gram com predominância dos seguintes microrganismos: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catharralis</i>

8.1.2 Indicação do uso de antibióticos

- Para todos os pacientes internados em UTI;
- Pacientes internados: fortemente indicado principalmente se apresentam infiltrado lobar ou escarro purulento;
- Pacientes ambulatoriais: antibióticos devem ser prescritos para todos os casos com critério clínico e /ou radiológico de pneumonia.

IMPORTANTE:

Adultos previamente hígidos sem critérios de pneumonia não requerem habitualmente antibióticos. No entanto, o uso de antibióticos deverá ser considerado para:

- Pacientes previamente hígidos que evoluírem com piora dos sintomas, tais como recrudescência da febre ou aumento da dispneia;
- Pacientes com alto de risco para complicação ou para infecção secundária durante quadro de infecção por Influenza: idosos, portadores de comorbidades pulmonares ou insuficiência cardíaca, quando apresentarem sinais clínicos de infecção respiratória baixa.

8.1.3 Recomendações da Sociedade Mineira de Infectologia – SMI para antibioticoterapia empírica em adultos com suspeita de pneumonia secundária à Influenza

Para pacientes ambulatoriais, previamente hígidos e sem uso prévio de antibióticos há pelo menos três meses, está recomendado o uso de macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou amoxicilina/clavulanato.

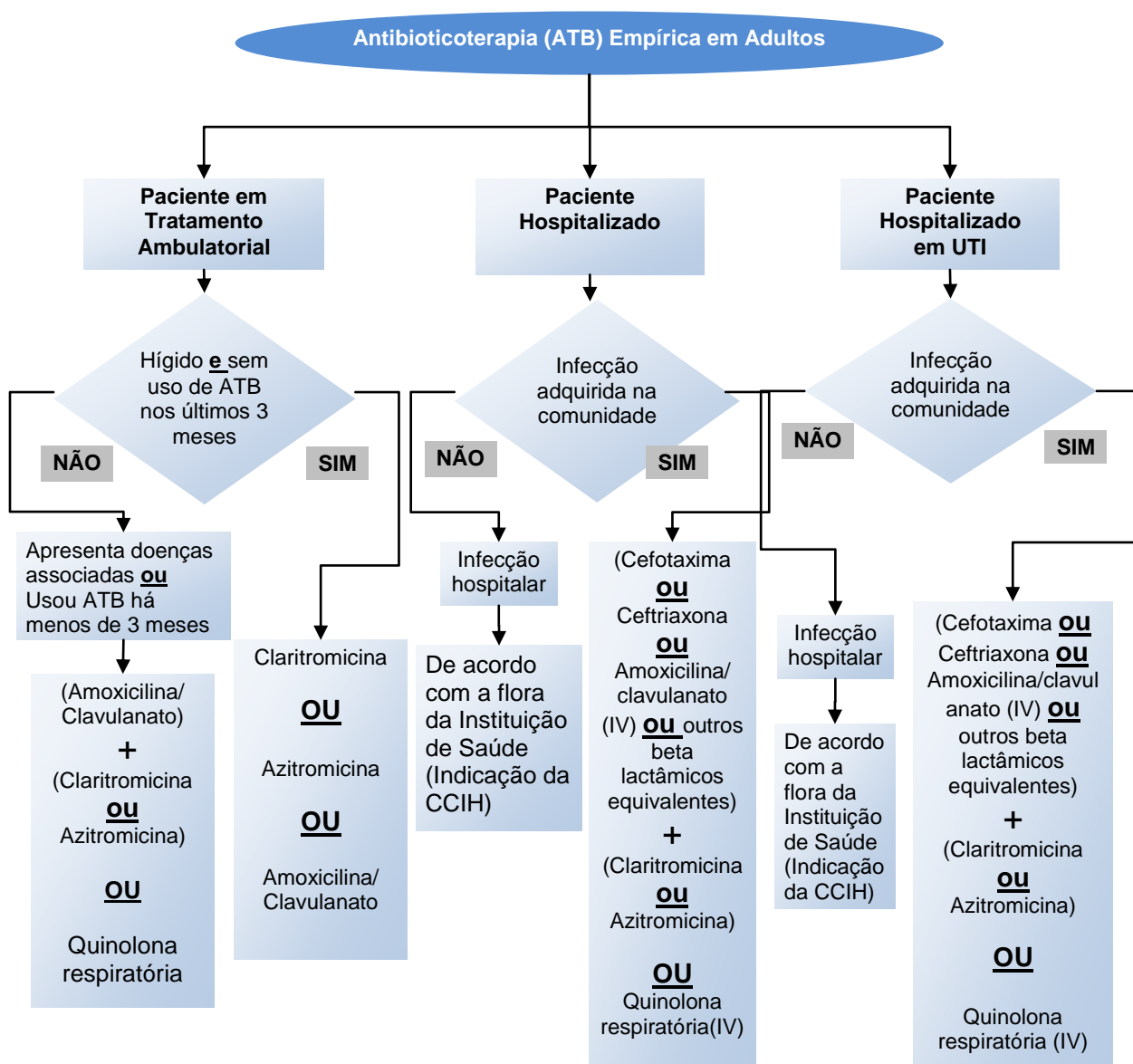
Se o paciente apresenta comorbidades ou usou antibióticos há três meses, está recomendado o uso de amoxicilina/clavulanato associado à claritromicina ou azitromicina ou o uso de quinolona respiratória (levofloxacina ou moxifloxacina).

Para os pacientes internados com infecção adquirida na comunidade, há indicação de uma cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) associada ao macrolídeo (azitromicina ou claritromicina) ou quinolona respiratória (levofloxacina ou moxifloxacina). Outras opções de beta lactâmicos para substituição da ceftriaxona ou cefotaxima podem ser utilizadas, como a amoxicilina/clavulanato por via intravenosa.

Para pacientes com suspeita de infecção hospitalar, admitidos na unidade por período maior ou igual a 72 horas, levar em consideração a flora da instituição devendo o esquema de antibiótico ser indicado pela CCIH.

Para os pacientes admitidos em UTI, se a infecção for adquirida na comunidade, podem ser utilizados os mesmos esquemas dos pacientes internados. Na suspeita de infecção hospitalar devem ser levados em conta a flora hospitalar e as recomendações da CCIH.

Figura 6 – Sugestão de antibioticoterapia empírica em adultos.



Quadro 6 – Vias de administração e doses dos antibióticos sugeridos para adultos.

Antibiótico	Via de administração	Dose
Amoxicilina + Clavulanato	Oral	500mg - 8/8h ou 875mg - 12/12h
Amoxicilina + Clavulanato	Intravenosa	500mg - 8/8h 12/12h
Azitromicina	Oral	500mg - 24/24horas ou 500mg - 1º dia e 250mg - 24/24 horas a partir do segundo dia
Azitromicina	Intravenosa	500mg - 24/24horas
Cefotaxima	Intravenosa	2 g - 8/8h
Ceftriaxona	Intravenosa	1 g - 12/12h
Claritromicina	Oral ou Intravenosa	500mg - 12/12h
Levofloxacina	Oral ou Intravenosa	500 ou 750mg - 24/24h
Moxifloxacina	Oral ou intravenosa	400mg - 24/24 horas

8.1.4 Duração da antibioticoterapia

- Se o início do tratamento for com antibiótico parenteral, o tratamento deve ser modificado para esquema oral após melhora clínica e temperatura normal após 24 horas, se não houver contra indicação da via oral;
- Pacientes internados:
 - Com pneumonia não grave e sem complicações: o período de tratamento recomendado é de 07 dias;
 - Com pneumonia grave: o período de tratamento recomendado é de 10 dias, devendo ser estendido para 14 dias, se suspeita ou confirmação de infecção por *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* ou *Pseudomonas*.

8.2 Infecção pulmonar bacteriana associada à influenza em crianças

O Fluxograma a seguir apresenta uma sistematização da abordagem da criança com pneumonia.

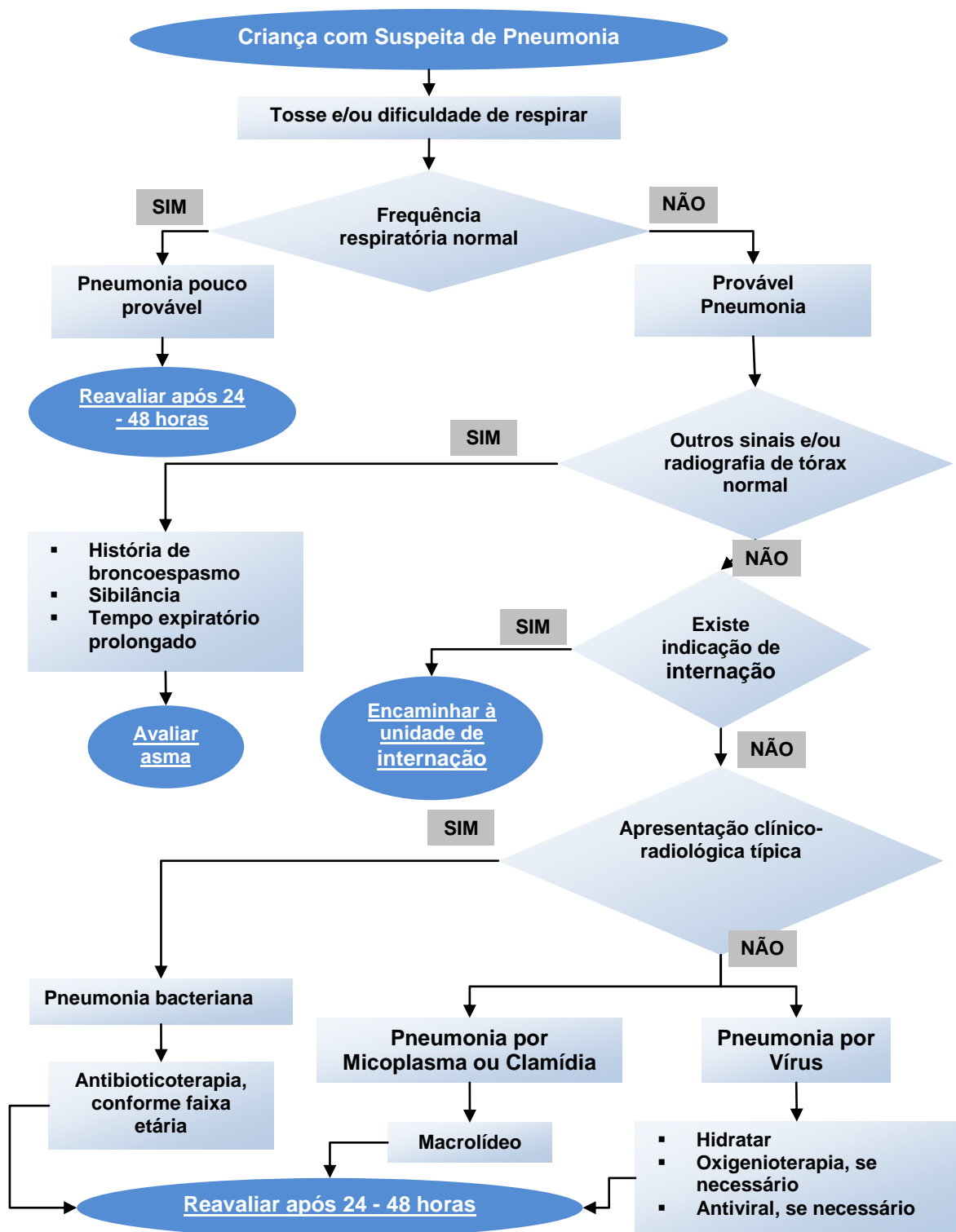


Figura 7 – Abordagem da criança com suspeita de pneumonia.

8.2.1 Indicações para internação^{32, 33}

Quadro 7 - Indicações para internação de crianças com suspeita de Pneumonia

- Idade inferior a 6 meses (principalmente < 2 meses)
- Ao exame clínico, presença de:
 - ✓ Sinais importantes de dificuldade respiratória:
 - Tiragens intercostais;
 - Batimentos de aletas nasais;
 - Balanço tóraco- abdominal;
 - Tiragem subdiafragmática
 - Presença de gemidos
 - Cianose;
 - Hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 92\%$);
 - Irregularidade respiratória;
 - Apneia;
 - Incapacidade de ingerir líquidos
 - Vômitos;
 - Desidratação;
 - Sudorese
 - Palidez
 - Alterações do sensorio (confusão mental, irritabilidade, alternância entre agitação e sonolência);
 - Instabilidade hemodinâmica (pulsos finos, perfusão capilar lenta, hipotensão);
 - Taquicardia:
 - 0 a 1 mês > 190 bpm
 - 1m a 11 meses >160 bpm
 - 1 a 2 anos > 130 bpm
 - Pré-escolar > 120 bpm
 - Sinais radiológicos de maior gravidade:
 - Pneumonia extensa;
 - Pneumatoceles;
 - Pneumotórax;
 - Derrame Pleural;
 - Abscesso
 - Doença grave associada:
 - Cardiopatia;

- Mucoviscidose;
- Displasia broncopulmonar;
- Imunodeficiência;
- Desnutrição grave;
- Doenças hematológicas.
- Situação social seriamente comprometida;
- Falha do tratamento ambulatorial.

A maioria das crianças com pneumonia é tratada ambulatorialmente, com acompanhamento clínico criterioso. Entretanto, algumas requerem internação hospitalar. No quadro 7, apresentamos algumas condições, sinais e sintomas indicativos para internação de crianças.

8.2.2 Recomendações da Sociedade Mineira de Pediatria para antibioticoterapia empírica em crianças com suspeita de pneumonia

A escolha do antibiótico deve ser orientada por critérios clínicos e epidemiológicos: idade do paciente e padrões de resistência bacteriana.

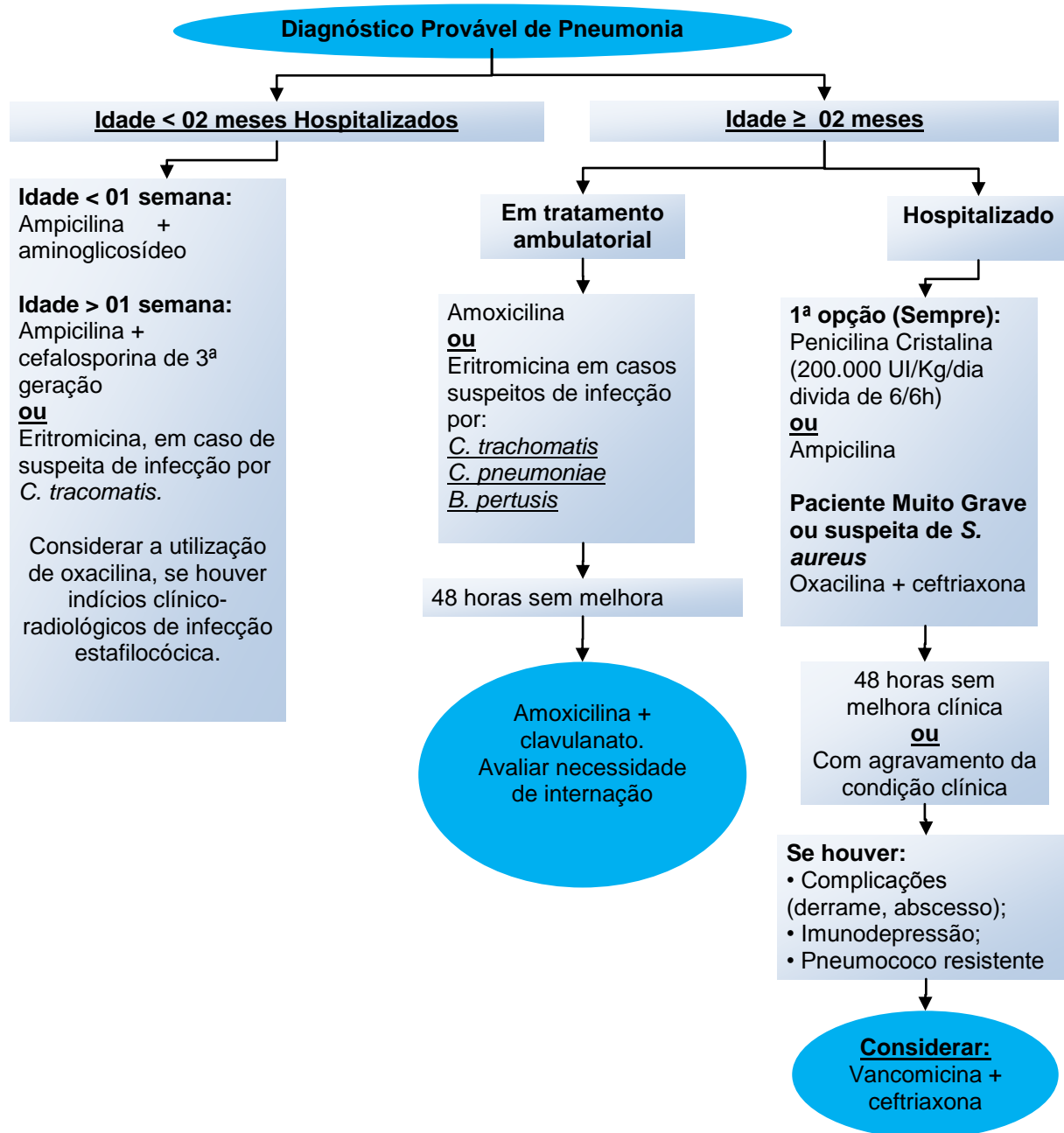


Figura 8 – Tratamento antimicrobiano inicial de crianças com pneumonia comunitária.

Neste painel, recomenda-se **como primeira escolha a amoxicilina, 50mg/kg/dia, em 2 ou 3 doses**, para cobertura de *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Nos casos de falha terapêutica, excluindo-se a necessidade de internação, a orientação é substituir amoxicilina por amoxicilina+clavulanato, 80-90mg/kg/dia. As cefalosporinas de segunda geração não são tão efetivas quanto às altas doses de amoxicilina/clavulanato para *S. pneumoniae*.

Em crianças com mais de três anos que não apresentam melhora clínica, mas estão estáveis, considerar a alternativa de associação com um macrolídeo à amoxicilina, com o objetivo de estender o espectro para bactérias atípicas. Lembrando que os macrolídeos são pouco ativos contra *H. influenzae*, além do aumento na resistência do *S. pneumoniae*.

9. VACINAÇÃO³⁴

A principal intervenção preventiva em saúde pública para influenza é a vacinação. A campanha anual de vacinação, realizada entre os meses de abril e maio, contribui para a prevenção da gripe nos grupos imunizados, além de apresentar impacto de redução das internações hospitalares, de mortalidade evitável e de gastos com medicamentos para tratamento de infecções secundárias.

No ano de 2015 a vacina influenza recomendada pela OMS para o hemisfério sul contém cepas do vírus *Myxovirus influenzae* inativados, fragmentados e purificados, correspondente aos antígenos hemaglutinina (HA):

- A/California/7/2009 (H1N1) pdm09
- A/South Australia/55/2014 (H3N2) similar aos vírus influenza
A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)
- B/Phuket/3073/2013

Serão disponibilizadas vacinas produzidas pelo Instituto Butantan e pela Sanofi Pasteur.

Segundo determinações do Ministério da Saúde e do Programa Nacional de Imunização (PNI) para o ano de 2015, os grupos prioritários para vacinação são:

1. Crianças na faixa etária de 6 meses a menores de 5 anos de idade(4 anos, 11 meses e 29 dias);

2. Gestantes, independente da idade gestacional, (não haverá exigência quanto à comprovação da situação gestacional, sendo suficiente para a vacinação que a própria mulher afirme o seu estado de gravidez);
3. Puérperas até 45 dias após o parto, incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal. Para isso, deverão apresentar documento que comprove a gestação (certidão de nascimento, cartão da gestante, documento do hospital onde ocorreu o parto, entre outros);
4. Indivíduos com 60 anos ou mais de idade;
5. Indígenas;
6. Trabalhadores de Saúde dos serviços **públicos e privados, nos diferentes níveis de complexidade;**
7. Pessoas portadoras de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições que possam favorecer o surgimento de casos graves de Influenza;
8. População privada de liberdade;
9. Funcionários do sistema prisional;

A vacina está disponível nas unidades públicas de saúde para os seguintes grupos, mediante apresentação de prescrição médica:

1. Asma em uso de corticoides inalatório ou sistêmico (moderada ou grave);
2. DPOC;
3. Bronquiectasia;
4. Fibrose Cística;
5. Doenças intersticiais do pulmão;
6. Displasia broncopulmonar;
7. Hipertensão arterial pulmonar;
8. Crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade;
9. Doença cardíaca congênita;
10. Hipertensão arterial sistêmica com comorbidades;
11. Doença cardíaca isquêmica;

12. Insuficiência cardíaca;
13. Doença renal nos estágios 3,4 e 5;
14. Síndrome Nefrótica;
15. Paciente em diálise;
16. Atresia biliar;
17. Hepatites crônicas;
18. Cirrose;
19. Condições em que a função respiratória pode estar comprometida por doença neurológica;
20. Acidente Vascular Cerebral;
21. Paralisia cerebral;
22. Esclerose Múltipla;
23. Doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso ou muscular;
24. Deficiência neurológica grave;
25. Diabetes Mellitus tipo I e tipo II em uso de medicamentos;
26. Imunodeficiência congênita ou adquirida;
27. Obesidade grau III (IMC ≥ 40);
28. Transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea;
29. Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Wakany, dentre outras trissomias.

10. MEDIDAS DE BIOSSEGURANÇA PARA PROFISSIONAIS E SERVIÇOS DE SAÚDE²⁰

Todos os profissionais de saúde devem ser vacinados durante a campanha de vacinação para influenza, evitando assim o risco de transmissão da influenza ao cuidar de pacientes, principalmente aqueles que apresentam fatores de risco para complicação. Também deve proceder a lavagem das mãos, antes e após o

atendimento de cada paciente, além de evitar tocar superfícies com luvas ou outro equipamento de proteção individual contaminado. Não circular dentro do hospital usando os EPI; estes devem ser imediatamente removidos após a saída do quarto, enfermaria ou área de isolamento.

10.1 Indicações de Utilização de Equipamento de Proteção Individual – EPI

- Utilizar máscara cirúrgica descartável no atendimento a pacientes suspeitos.
- Utilizar máscara de proteção respiratória (respirador particulado ou N95): caso realize procedimento causador de aerossol, como aspiração de secreções respiratórias, broncoscopia e/ou intubação endotraqueal de pacientes suspeitos ou confirmados.
- Utilizar luvas descartáveis quando houver risco de contato das mãos do profissional com sangue, fluidos corporais, secreções, excreções, mucosas, pele não íntegra e artigos ou equipamentos contaminados.
- Utilizar protetor ocular ou protetor de face quando houver risco de exposição a respingo de sangue, secreções corporais e excreções.
- Utilizar gorro descartável apenas em situações de risco de geração de aerossol.

10.2 Nos serviços de saúde

10.2.1 Medidas de precaução nas unidades de internação

São recomendadas medidas de precaução padrão e para gotícula na assistência a casos suspeitos e confirmados de infecção pelo vírus da influenza nos serviços de saúde. Para procedimentos com risco de geração de aerossol, devem ser adotadas medidas de precaução para aerossóis.

As medidas de precaução devem ser utilizadas para:

- Todos os profissionais de saúde que prestam assistência direta ao paciente (ex.: médicos, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, fisioterapeutas, equipe de radiologia, dentistas, entre outros) que tenham contato com casos suspeitos ou confirmados com infecção por Influenza.
- Toda a equipe de suporte, que tenha contato a uma distância menor que 1 metro dos pacientes com infecção por Influenza, incluindo pessoal de limpeza, nutrição e responsáveis pela retirada de produtos e roupas sujas da unidade de isolamento. Porém, recomenda-se que o mínimo de pessoas entre no isolamento.

- Todos os profissionais de laboratório, durante coleta, transporte e manipulação de amostras de pacientes com infecção por influenza.
- Familiares e visitantes que tenham contato com pacientes com infecção por influenza;

10.2.2.1 Isolamento no ambiente hospitalar

O isolamento deve ser realizado preferencialmente em um quarto privativo com vedação na porta e bem ventilado, com duração de até sete dias após o início dos sintomas, ou até 24 horas após a cessação da febre.

Considerando a possibilidade de aumento do número de casos com complicações, se o hospital não possuir quartos privativos disponíveis em número suficiente para atendimento de todos aqueles que requeiram internação, deve ser estabelecido o isolamento por coorte, ou seja, separar em uma mesma enfermaria ou unidade, os pacientes com infecção por influenza.

Na ocorrência de um grande número de pacientes infectados, poderá ser definida uma área específica do hospital para isolamento dos casos. É fundamental que seja mantida uma distância mínima de 1 metro entre os leitos.

10.2.1 Medidas de precaução nas unidades ambulatoriais, consultórios médicos e pronto atendimento

As seguintes medidas devem ser observadas pelos serviços de saúde que prestam atendimento ambulatorial e pronto atendimento aos casos de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave:

- Estabelecer classificação de risco para identificação e pronto atendimento dos casos, com o objetivo de reduzir o risco de transmissão na sala de espera para outros pacientes, bem como priorizar o atendimento dos pacientes com síndrome gripal que apresentam fatores de risco ou sinais de agravamento;
- Orientar os profissionais do serviço quanto às medidas de precaução a serem adotadas;
- Colocar máscara cirúrgica nos pacientes suspeitos de síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave, desde que a situação clínica do caso permita;

- A máscara cirúrgica deve ser utilizada desde o momento da triagem até o encaminhamento para o hospital de referência;
- Orientar os pacientes a adotar as medidas de precaução para gotícula e higienizar as mãos após tossir ou espirrar;
- Prover lenço descartável para higiene nasal na sala de espera;
- Prover lixeira, preferencialmente, com acionamento por pedal para o descarte de lenços e lixo;
- Prover dispensadores com preparações alcoólicas para as mãos (sob as formas gel ou solução) nas salas de espera e estimular a higienização das mãos após contato com secreções respiratórias;
- Prover condições para higienização simples das mãos: lavatório/pia com dispensador de sabonete líquido, suporte para papel toalha, papel toalha, lixeira com tampa e abertura sem contato manual;
- Manter os ambientes ventilados.

11. ANEXOS

11.1 Instruções para coleta de secreção nasofaríngea através de aspirado²¹

11.1.1 Orientações gerais

A coleta deve ser realizada observando-se as normas de biossegurança. O técnico deve usar touca, máscara, jaleco de manga comprida com gramatura de 50 g/m² (todos esses descartáveis) e óculos de proteção. A lavagem das mãos é imprescindível antes e após o procedimento de coleta.

As amostras deverão ser encaminhadas ao laboratório juntamente com a ficha de investigação específica para cada patologia devidamente preenchida (data de coleta, início dos sintomas ou exantema, data de nascimento). O transporte deverá ser realizado no mesmo dia da coleta, em caixa térmica com gelo reciclável. **Excepcionalmente**, o aspirado poderá ser estocado a 2 a 8°C e acondicionado por período **não superior a 24 horas**.

✓ **Atenção:**

o kit para a coleta do aspirado nasofaríngeo e de *swab combinado* é disponibilizado pelo Laboratório de Sarampo, Rubéola e Vírus Respiratórios da FUNED/MG. Não utilizar outros kits para realizar a coleta.

Informações: 031-33144645

11.1.2. Aspirado nasofaríngeo (ANF)

A coleta de ANF é um processo indolor, podendo apenas provocar lacrimejamento reflexo. Coletores de mucos plásticos descartáveis ou equipo de soro acoplado a uma sonda uretral são preferencialmente recomendados para a obtenção do espécime.

Durante a coleta, a sonda é inserida através da narina até atingir a região da nasofaringe, quando, então, o vácuo é aplicado para aspirar a secreção para o interior do coletor (Figura 1). O vácuo deve ser colocado após a sonda localizar-se na nasofaringe, uma vez que a presença de vácuo no momento da introdução da sonda pode provocar lesões na mucosa nasal.

Esse procedimento deverá ser realizado em ambas as narinas, mantendo movimentação da sonda para evitar que haja pressão diretamente na mucosa, evitando sangramento. O volume ideal de secreção é de 1 ml. **Não insistir se a coleta não atingir este volume, pois poderá ocorrer lesão da mucosa.**



Após aspirar a secreção com o coletor, inserir a sonda de aspiração no frasco contendo meio de transporte e aspirar todo o seu conteúdo (aproximadamente 3 ml de meio) para dentro do coletor. Retirar a tampa com a sonda e desprezar como resíduo

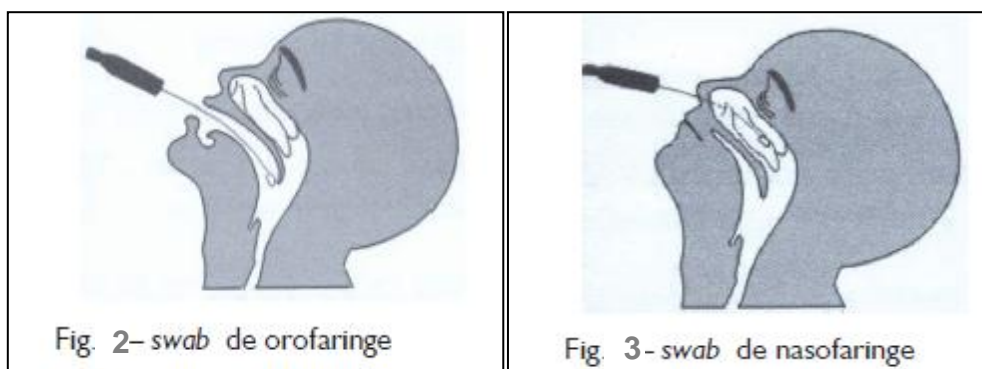
biológico. Fechar o frasco coletor utilizando a tampa plástica que se encontra na parte inferior.

O frasco contendo a secreção deverá ser adequadamente identificado com o nome do paciente, a natureza do espécime (ANF), a data e local da coleta. O material deve ser armazenado entre 2 e 8°C e **não deve ser congelado**.

11.1.3. Swab combinado

A coleta de *swab* combinado deve ser feita preferencialmente com *swab* de *rayon* (podendo ser de algodão) e com haste plástica. Não utilizar *swab* alginatado, nem *swab* com haste de madeira. Proceder à coleta de três *swabs*: um da orofaringe e dois da nasofaringe (um de cada narina).

Na orofaringe, o *swab* deve ser friccionado na mucosa da faringe e tonsilas, evitando tocar a língua (Figura 2). Na nasofaringe, introduzir o *swab* até a região posterior do meato nasal. Realizar movimentos circulares para coletar as células da mucosa nasal (Figura 3).



Após a coleta, inserir os três *swabs* em um mesmo tubo com meio de transporte. Cortar o excesso da haste plástica do *swab* para fechar o tubo. O frasco contendo os *swabs* deverá ser adequadamente identificado com o nome do paciente, a natureza do espécime (*Swab* combinado), a data e local da coleta. O material deve ser armazenado entre 2° e 8°C e **não deve ser congelado**.

REFERÊNCIAS

1. Kasper DL, Braunwald E, House S, Longo D, Jameson L, Anthony S. Fauci Harrison's Infectious Diseases: derived from Harrison's principles of internal medicine, 17th Edition.
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone. 7th ed. 2010. 4320p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Influenza: Monitoramento até a semana epidemiológica 42 de 2013.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete Permanente e Emergência de Saúde Pública. Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza. VERSÃO III. Brasília, 2009. 32p.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Influenza: aprender e cuidar. Brasília, 2009. [Acesso em 19 abr. 2013]. Disponível em: portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vademecum_ampliado.pdf
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de tratamento de influenza 2013. Brasília. [Acesso em 25 abr. 2013]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?Portal=pagina.visualizarTexto&codConteudo=10408&codModuloArea=783&chamada=protocolo-de-tratamento-de-influenza-_2013
7. Wong KK, Greenbaum A, Maria E. Moll ME, Lando J. Outbreak of influenza A (H3N2) Variant virus infection among attendees of an agricultural fair, Pennsylvania, USA, 2011. Emerging Infectious Diseases. 2012; 18(12)
8. Center for Disease Control and Prevention. Influenza A (H3N2) Variant Virus. [Acesso 25 de maio de 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-cases.htm>.
9. World Health Organization. WHO guidelines for investigation of human cases of avian influenza A (H5N1). [Acesso em 19 abr. 2013]. Disponível em: http://www.who.int/influenza/resources/documents/h5n1_investigations/en/index.html
10. Center for Disease Control and Prevention. Interim guidance for laboratory testing of persons with suspected infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in the United States. [Acesso em 19 abr. 2013]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/guidance-labtesting.htm>
11. Li Q, Zhou, Zhou M. Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza

- A(H7N9) Outbreak in China. N Engl J Med 2013 Apr 24. Date of Electronic Publication: 2013 Apr 24.
12. From SARS to H7N9; will history repeat itself? Editorial. www.thelancet.com. vol 381 April 20, 2013
 13. NS Zhong, BJ Zheng, YM Li. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, people's Republic of China. The Lancet, 2003; 362(9393):1353.
 14. Center for Disease Control and Prevention. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS) [Acesso em 25 mai 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/coronavirus/MERS/index.html>
 15. Center for Disease Control and Prevention. MERS in the Arabian Peninsula [Acesso em 25 mai 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/travel/notices/watch/coronavirus-saudi-arabia-qatar>
 16. World Health Organization. WHO guidelines for investigation of cases of human infection with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). July 2013 [Acesso em 25 mai 2014]. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/
 17. Limongi JE, Costa FC, Paula MBC. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005: aspectos clínico-epidemiológicos de 23 casos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 40(3): 295-299.
 18. Campos, GM; Borges, AA; Badra, SJ. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus: aspectos clínicos de uma doença emergente no sudeste brasileiro. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 42(3): 282-289
 19. Martinez VP, Bellomo C, San Juan, J et al. Person-to-person transmission of andes virus. Emerging Infectious Diseases. 2005;11(12)
 20. Minas Gerais. Secretaria de Estado da Saúde. Protocolo para assistência e vigilância aos casos de síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave com ênfase na influenza. Belo Horizonte 2011.
 21. Fundação Ezequiel Dias. Manual de Coleta: acondicionamento e transporte de material biológico para exames laboratoriais. Edição revisada. Belo Horizonte: FUNED, 2011.
 22. Belo Horizonte. Prefeitura de Belo Horizonte – SMSA. POP - Síndrome respiratória aguda grave e síndrome gripal, 2013
 23. Minas Gerais. Secretaria de Estado da Saúde. Orientações sobre os casos de síndrome

- gripal e síndrome respiratória aguda grave com ênfase em influenza. Belo Horizonte, 2012
- 24 Daniel S. Chertow, Matthew J. Memoli. Bacterial coinfection in influenza a grand rounds review. JAMA, 2013; 309(3)
 - 25 Palacios G, Hornig M, Cisterna D. Streptococcus pneumoniae infection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. PLoS One. 2009; 4(12):e8540.
 - 26 Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with Staphylococcus aureus in the United States, 2001-2004. J Infect Dis. 2008; 197(9):1226-1234.
 - 27 Correa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, Frare e Silva, L. Diretrizes Brasileiras para Pneumonia Adquirida na Comunidade em Adultos Imunocompetentes. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2009; 35(6): 574-601.
 - 28 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et.al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. 2007; 44 (Suppl2) S1-S46.
 - 29 Wright PF; Kikland KB; Modlin, JF. When to consider the use of antibiotics in the treatment of 2009 H1N1 influenza-associated pneumonia. N Engl J Med, 2009; 361(24): e112.
 - 30 Lun E, Chong E, Marra F. British Columbia's H1N1 Pandemic Influenza Response Plan (2009): antibiotics for secondary pneumonia in community and acute care settings antibiotic therapy. Guidance Clinical Care Advisory Group. 2009. [Acesso em 19 abr. 2013]. Disponível em: http://www.health.gov.bc.ca/pho/pdf/response_plan_antibiotics_secondary_pneumonia.pdf
 - 31 Lun E, Chong E, Marra F; British Infection Society, British Thoracic Society, Health Protection Agency in collaboration with the Department of Health . Clinical management of patients with an influenza-like illness during an influenza pandemic. [Acesso em 19 abr. 2013]. Disponível em: http://www.health.gov.bc.ca/pho/pdf/response_plan_antibiotics_secondary_pneumonia.pdf
 - 32 Corrêa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria – 2007 J BrasPneumol. 2007; 33(Supl 1):S 31-S50
 - 33 Shulman ST, Bisno AL, Herbert W. Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL; IDSA Guideline for GAS Pharyngitis. Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the Infectious Diseases Society of America. 2011. [Acesso em 19 abr. 2013]. Disponível em:

http://www.ups.edu/bugdrug/antibiotic_manual/grpastrepidsa.pdf

- 34 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Técnico. Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza. Brasília: MS, 2013. [Acesso em 19 abr. 2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_tecnico_campanha_influenza_2013_svs_pni.pdf