

# **Prevenção e Controle da Influenza: Recomendações do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP)**

Traduzido do original *Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* por *Edson Alves de Moura Filho*, Médico Sanitarista do Serviço de Fomento e Cooperação Técnica – Datasus/AL, Assessor Supervisor da Coordenação do Programa Nacional de Imunizações.

30 de abril de 1999

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



Lista dos Membros do Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização, março de 1999.

PRESIDENTE

John F. Modlin, M.D.  
Professor of Pediatrics and Medicine  
Dartmouth Medical School  
Lebanon, New Hampshire

SECRETÁRIO EXECUTIVO

Dixie E. Snider, Jr., M.D., M.P.H.  
Associate Director for Science  
Centers for Disease Control and Prevention  
Atlanta, Georgia

MEMBROS

Richard D. Clover, M.D.  
University of Louisville School of Medicine  
Louisville, Kentucky

David W. Fleming, M.D.  
Oregon Health Division  
Portland, Oregon

Mary P. Glode, M.D.  
The Children's Hospital  
Denver, Colorado

Marie R. Griffin, M.D., M.P.H.  
Vanderbilt University Medical Center  
Nashville, Tennessee

Fernando A. Guerra, M.D.  
San Antonio Metropolitan Health District  
San Antonio, Texas

Charles M. Helms, M.D., Ph.D.  
University of Iowa Hospital and Clinics  
Iowa City, Iowa

David R. Johnson, M.D., M.P.H.  
Michigan Department of Community Health  
Lansing, Michigan

Chinh T. Le, M.D.  
Kaiser Permanente Medical Center  
Santa Rosa, California

Paul A. Offit, M.D.  
The Children's Hospital of Philadelphia  
Philadelphia, Pennsylvania

Jessie L. Sherrod, M.D.  
King Drew Medical Center  
Los Angeles, California

Bonnie M. Word, M.D.  
Monmouth Junction, New Jersey

#### MEMBROS EX-OFÍCIO

Robert F. Breiman, M.D.  
Centers for Disease Control and Prevention  
Atlanta, Georgia

William Egan, Ph.D.  
Food and Drug Administration  
Rockville, Maryland

Geoffrey S. Evans, M.D.  
Health Resources and Services Administration  
Rockville, Maryland

T. Randolph Graydon  
Center for Medicaid and State Operations  
Baltimore, Maryland

Regina Rabinovich, M.D.  
National Institutes of Health  
Bethesda, Maryland

Kristin Lee Nichol, M.D., M.P.H.  
VA Medical Center  
Minneapolis, Minnesota

David H. Trump, M.D., M.P.H.  
Office of the Assistant Secretary of Defense (Health Affairs)  
Falls Church, Virginia

#### CONTATOS REPRESENTATIVOSS

American Academy of Family Physicians  
Richard Zimmerman, M.D.  
Pittsburgh, Pennsylvania

American Academy of Pediatrics  
Larry Pickering, M.D.  
Norfolk, Virginia  
Jon Abramson, M.D.  
Winston-Salem, North Carolina  
American Association of Health Plans  
(Vacant)

American College of Obstetricians and Gynecologists  
Stanley A. Gall, M.D.  
Louisville, Kentucky

American College of Physicians  
Pierce Gardner, M.D.  
Stony Brook, New York

American Hospital Association  
William Schaffner, M.D.  
Nashville, Tennessee

American Medical Association  
H. David Wilson, M.D.  
Grand Forks, North Dakota

Association of Teachers of Preventive Medicine  
W. Paul McKinney, M.D.  
Louisville, Kentucky

Biotechnology Industry Organization  
Yvonne E. McHugh, Ph.D.  
Emeryville, California

Canadian National Advisory Committee on Immunization  
Victor Marchessault, M.D.  
Cumberland, Ontario, Canada

Hospital Infection Control Practices Advisory Committee  
Jane D. Siegel, M.D.  
Dallas, Texas

Infectious Diseases Society of America  
Samuel L. Katz, M.D.  
Durham, North Carolina

National Immunization Council and Child Health Program, Mexico  
Jose Ignacio Santos, M.D.  
Mexico City, Mexico

National Medical Association  
Rudolph E. Jackson, M.D.  
Atlanta, Georgia

National Vaccine Advisory Committee  
Georges Peter, M.D.  
Providence, Rhode Island

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America  
(Vacant)  
Members of the Influenza Working Group

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)  
Fernando A. Guerra, M.D., Presidente  
Robert F. Breiman, M.D.  
Richard D. Clover, M.D.  
T. Randolph Graydon  
Marie R. Griffin, M.D., M.P.H.  
Charles M. Helms, M.D., Ph.D.  
John F. Modlin, M.D.  
Kristin Lee Nichol, M.D., M.P.H.

#### CCPI

Jon Abramson, M.D.  
American Academy of Pediatrics  
Matthew L. Cartter, M.D., M.P.H.  
Connecticut Department of Public Health  
Pierce Gardner, M.D.

American College of Physicians  
Peter Paradiso, M.D.

Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics  
Peter A. Patriarca, M.D.

Food and Drug Administration  
Fred Reuben, M.D.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America  
William Schaffner, M.D.

American Hospital Association  
Richard Zimmerman, M.D.

American Academy of Family Physicians  
Robert T. Chen, M.D.  
Nancy J. Cox, Ph.D.

Keiji Fukuda, M.D., M.P.H.

Centers for Disease Control and Prevention

The following CDC staff members prepared this report:

Keiji Fukuda, M.D., M.P.H.

Carolyn B. Bridges, M.D.

T. Lynnette Brammer, M.P.H.

Hector S. Izurieta, M.D., M.P.H.

Nancy J. Cox, Ph.D.

Division of Viral and Rickettsial Diseases

National Center for Infectious Diseases

Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on  
Immunization Practices (ACIP)

## SUMÁRIO

Este relatório atualiza as recomendações de 1998, do Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (CCPI), a respeito do uso da vacina contra influenza e agentes antivirais (MMWR 1998; 47 {N° RR-6}:1-26). A principal mudança inclui a) informação sobre as cepas de vírus influenza incluídas na vacina trivalente de 1999-2000; b) discussão da potencial expansão do uso da vacina contra a influenza; c) nova informação de retroalimentação a respeito de vacinas de vírus vivo atenuado contra influenza (VVVAs), drogas inibidoras da neuraminidase, e os testes de diagnóstico rápido; d) nova informação sobre a epidemiologia da influenza entre os viajantes; e e) a adição de citações de referência. Este relatório e outras informações sobre a influenza podem ser acessadas na página da Internet para Influenza, Divisão de Doenças virais e Rickettsiais (DDVR), Centro Nacional de Doenças Infecciosas (CNDI), CDC em:

**<http://www.cdc.gov.ncidod/diseases/flu/fluivirus.htm>**.

## INTRODUÇÃO

As epidemias de influenza ocorrem durante os meses de inverno, todos os anos e são responsáveis por aproximadamente 20.000 mortes por ano nos Estados Unidos (1,2). As viroses por influenza também podem causar epidemias globais da doença, conhecidas como pandemias, durante as quais as taxas de morbidade e mortalidade relacionadas a complicações da influenza podem aumentar dramaticamente. A Influenza causa doença em todos os grupos etários (3,4). As taxas de infecção são mais altas entre crianças, porém as taxas de morbidade e mortalidade sérias são mais altas entre pessoas de idades mais avançadas que, ou igual a 65 anos e pessoas de qualquer idade que têm condições médicas que as colocam em alto risco para complicações devido a influenza (3,5-7).

A vacina contra influenza é o método primário para prevenção da influenza e suas complicações mais severas. Neste relatório do Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização, o grupo etário alvo primário das recomendações para a vacinação contra a influenza, inclui pessoas que estejam sob alto risco para complicações sérias da influenza, incluindo aproximadamente 34 milhões de pessoas com idade maior ou igual a 65 anos e aproximadamente 32 milhões de pessoas com idade menor que 65 anos, portadores de doenças crônicas obscuras (Programa Nacional de Imunização, CDC, dados não publicados, 1999).

## **Aumento dos Níveis de Cobertura Vacinal**

Entre as pessoas com idade maior ou igual a 65 anos, os níveis de vacinação contra a influenza aumentaram de 33% em 1989 (8) para 65.5% em 1997 (9). O nível de cobertura vacinal de 1997 ultrapassou a meta de 60% das pessoas saudáveis para o ano 2000 (10). Embora a cobertura vacinal contra a influenza tenha aumentado nas populações negra, hispânica e branca, os níveis de cobertura entre negros e hispânicos continua inferior aos níveis entre brancos (9). As possíveis razões para o aumento dos níveis de cobertura vacinal contra influenza entre as pessoas com idade maior que ou igual a 65 anos incluem maior aceitabilidade pelos médicos dos serviços de medicina preventiva, aumento da distribuição e administração da vacina pelos mantenedores dos serviços de saúde e outras fontes além dos médicos, e a iniciação do reembolso para a vacinação contra a influenza em 1993 (11).

O custo-benefício e o custo econômico da vacinação contra influenza é atribuído a boa igualdade antigênica entre a vacina e as cepas de vírus circulantes. Um estudo recente relatou um custo econômico quando os adultos saudáveis foram vacinados (12). Outros estudos sugerem que o uso da vacina trivalente inativada contra influenza, ou a vacina de vírus vivo atenuado contra a influenza, decresce a incidência de otite média e o uso de antibióticos entre crianças (13-15). A despeito desses benefícios relatados, menos que 30% das pessoas que estão na idade de 65 anos e menos e sob alto risco para complicações relacionadas a influenza, são vacinadas a cada ano (16,17). O aumento da cobertura vacinal entre esses grupos de alto risco agora é prioridade maior para a expansão do uso da vacina contra a influenza.

## **Biologia da Influenza**

A influenza A e B são dois tipos de viroses por influenza que causam doença epidêmica humana (18). As viroses por influenza A são classificadas em subtipos com base em dois antígenos de superfície: hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Embora as viroses por influenza A e B sofram mudanças antigênicas contínuas (por exemplo, o acúmulo antigênico), as viroses por influenza B sofrem mudanças antigênicas menos rapidamente e não são divididas em subtipos. Desde 1977, as viroses por influenza A (H1N1), influenza A (H3N2) e as viroses por influenza B têm circulado globalmente.

A imunidade de uma pessoa aos antígenos de superfície, especialmente hemaglutinina, reduz a probabilidade de infecção e a severidade da doença, se esta ocorrer (19). Entretanto, os anticorpos contra um tipo de vírus influenza ou subtipo confere pouca ou nenhuma proteção contra outro tipo de vírus ou subtipo. Além do mais, o anticorpo para uma cepa de vírus influenza, não pode proteger contra uma cepa, relacionada

distantemente, do mesmo subtipo (20). O constante desenvolvimento de variantes antigênicas através de flutuação antigênica é a base virológica para epidemias sazonais e a razão para a incorporação de um ou mais novas cepas de vírus a vacina contra influenza, a cada ano.

## **Sinais e Sintomas Clínicos da Influenza**

A doença influenza não complicada é caracterizada por início abrupto de sinais e sintomas respiratórios e constitucionais (por exemplo, febre, mialgia, cefaléia, mal estar, irritação da garganta, rinite, e tosse não produtiva) (21). A doença tipicamente desaparece após vários dias, em algumas pessoas, embora a tosse e mal estar possam persistir por 2 ou mais semanas. Em algumas pessoas, a influenza pode exacerbar condições clínicas até então obscuras (por exemplo, doença cardíaca ou pulmonar) ou desencadear uma pneumonia bacteriana secundária ou pneumonia primária viral por influenza (22).

## **Hospitalizações e óbitos por Influenza**

Os riscos de complicações, hospitalização e morte devido a influenza são maiores entre pessoas mais idosas que ou igual a 65 anos e pessoas de qualquer idade com alguma condição clínica latente, que entre crianças saudáveis e adultos (1,22-25). As taxas estimadas de hospitalizações associadas a influenza têm variado substancialmente em estudos de diferentes epidemias por influenza ocorridas de 1972 a 1981.

- Entre crianças com idade de 0-4 anos, as taxas têm atingido a faixa de aproximadamente 500 por 100.000 habitantes para aqueles com condições de alto risco, a 100 por 100.000 habitantes para aqueles sem condições de alto risco (26).
- Entre crianças na faixa etária de 5 a 14 anos, as taxas têm atingido a faixa de 200 por 100.000 habitantes para aqueles com condições de alto risco, a 20 por 100.000 habitantes para aqueles sem condições de alto risco (26).
- Entre pessoas na faixa etária de 15 a 44 anos, as taxas têm atingido a faixa de aproximadamente 40 a 60 por 100.000 habitantes para aqueles com condições de alto risco, e de aproximadamente 20 a 30 por 100.000 habitantes para aqueles sem condições de alto risco (5,6).
- Entre pessoas na faixa etária de 45 a 64 anos, as taxas têm atingido a faixa de aproximadamente 80 a 400 por 100.000 habitantes para aqueles com condições clínicas de alto risco, e de aproximadamente 20 a 40 por 100.000 habitantes para aqueles sem condições de alto risco (6,26).
- Entre pessoas com idade maior que 65 anos, as taxas têm sido de aproximadamente 200 a maior que 1.000 por 100.000 habitantes (6,26,27).

Durante as epidemias de influenza de 1969 a 1970 até 1993-1994, o número estimado de hospitalizações associadas a influenza nos Estados Unidos têm sido de aproximadamente 20.000 a maior que 300.000 por epidemia. A revisão de dados nacionais indicam que uma proporção de aproximadamente 110.000 hospitalizações por ano estão relacionadas a influenza. Desde a pandemia de 1969 pelo vírus influenza A (H3N2), os maiores números de hospitalizações associadas a influenza ocorreram durante epidemias causadas pelo vírus do tipo A (H3N2), com uma proporção estimada de 148.000 hospitalizações associadas a influenza a cada ano (Seção de Influenza, Divisão de Doenças Virais e Rickettsiais (DDVR), Centro Nacional de Doenças Infecciosas (CNDI), CDC, dados não publicados, 1999).

Durante as epidemias de influenza, as mortes podem aumentar devido a influenza e pneumonia, tanto quanto devido as exacerbações de condições cardiopulmonares e outras doenças crônicas. Em estudos de epidemias de influenza ocorridas de 1972-1973 até 1994-1995, o excesso de mortes (por exemplo, o número de mortes relacionadas a influenza acima do esperado segundo as projeções), ocorreram durante 19 das 23 epidemias de influenza (28) (Seção de influenza, DDVR, CNDI, CDC, dados não publicados, 1998). Durante aquelas 19 estações de influenza, as taxas estimadas de mortes associadas a influenza foram de aproximadamente 25 a maior que 150 mortes por 100.000 pessoas com idade maior que, ou igual a 65 anos (29). Estas pessoas mais idosas representaram aproximadamente 90% das mortes atribuídas a pneumonia e influenza (29). De 1972-1973 até 1994-1995, um número estimado maior que 20.000 mortes associadas a influenza ocorreram durante cada das diferentes 11 epidemias dos Estados Unidos e mais que 40.000 mortes associadas a influenza ocorreram durante cada das seis destas 11 epidemias (28) (Seção de Influenza, DDVR, CNDI, CDC, dados não publicados, 1998. Nos Estados Unidos, as mortes devido a pneumonia e influenza devem estar aumentando em parte por conta do aumento do número de idosos (30).

## **Opções para o Controle da Influenza**

Nos Estados Unidos, a principal opção para reduzir o impacto da influenza é a imunoprofilaxia com vacina (ver Recomendações para o Uso de Vacina contra Influenza) inativada (por exemplo, vírus morto). Em adição, o uso de drogas antivirais co-específicas para influenza (amantadine ou rimantadine) para quimioprofilaxia ou terapia da infecção é um importante acessório para a vacina (ver Recomendações para Uso de Agentes Antivirais para Influenza A).

## **Vacina contra Influenza**

A vacinação das pessoas sob alto risco para complicações antes do inverno, a cada ano, é o meio mais efetivo par reduzir o impacto da influenza. A cobertura vacinal pode ser aumentada pela administração da vacina a pessoas durante as hospitalizações ou visita de rotina ao centros de saúde antes do inverno, através de visitas especiais a consultórios médicos e clínicas. Quando a vacina e as cepas de vírus epidêmicas igualam-se bem, o alcance de altas proporções de vacinação entre pessoas que habitam lugares fechados (por exemplo, albergues e outros centros de doenças crônicas) e entre a equipe pode reduzir o risco para surtos pela indução de imunidade (31).

## **Efetividade da Vacina Inativada contra a Influenza**

A vacina contra influenza atual contém três cepas de vírus (normalmente duas tipo A e uma tipo B), representando os vírus da influenza circulantes nos Estados Unidos no inverno vindouro. A vacina é feita de vírus cultivado em ovo, altamente purificado, que é tornado não infectivo (inativado) (32). Existem disponíveis produtos feitos com o vírus total, partículas de vírus e antígeno de superfície purificado.

A maioria das crianças vacinadas e adultos jovens desenvolvem alta titulação de anticorpos pós vacinais inibidores da hemaglutinação (33,34). Estes títulos de anticorpos são protetores contra a doença causada pelas cepas similares àquelas contidas pela vacina

(34,36). Pessoas mais idosas e pessoas com certas doenças crônicas podem desenvolver titulação de anticorpos mais baixa que adultos jovens saudáveis e então podem permanecer suscetíveis a infecção do trato respiratório superior causada pela influenza (37-39). Entretanto, entre estas pessoas, a vacina pode ser efetiva na prevenção de complicações secundárias e reduzir o risco de hospitalização e morte (31,40,41).

A efetividade da vacina contra a influenza depende primariamente da idade e imunocompetência do receptor da vacina e do grau de similaridade entre as cepas do vírus contidas na vacina e aqueles em circulação. Quando os antígenos da vacina correspondem aos vírus circulantes, a vacina contra a influenza previne a doença com uma efetividade aproximada de 70%-90% nas pessoas saudáveis mais jovens que nos de idade de 65 anos (42). Entre as pessoas mais idosas que habitam albergues ou centros similares de doenças crônicas, a vacina contra a influenza é efetiva em 30%-70% na prevenção de hospitalizações por pneumonia e influenza (41,43). Entre as pessoas mais idosas que residem em albergues, a vacina contra a influenza é mais efetiva na prevenção da doença severa, complicações secundárias e mortes. Nesta população, a vacina pode ser 50%-60% efetiva na prevenção de hospitalização ou pneumonia e 80% efetiva na prevenção de morte, embora a efetividade na prevenção da doença influenza frequentemente alcance uma faixa de 30% a 40% (44,45).

### **Cepas de Influenza Contidas na Vacina 1999-2000**

A vacina trivalente contra influenza preparada para a estação 1999-2000 incluirá os antígenos hemaglutinina A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2) e B/Beijing/184/93. Para o antígeno B/Beijing 184/93, os fabricantes dos Estados Unidos usarão o vírus B/Yamanashi/166/98 antigenicamente equivalente, por causa das suas propriedades de crescimento e a representatividade de vírus B circulantes atualmente.

### **Agentes Antivirais.**

Nos Estados Unidos, dois agentes antivirais são licenciados para uso na prevenção e tratamento da influenza A: hidroclorato de amantadine e hidroclorato de rimantadine. Esses agentes antivirais são um importante adjunto da vacina contra a influenza. Como profilaxia, esses agentes são apropriados para pessoas que estão sob risco de complicações da influenza e que são vacinados após o início da atividade da influenza; pessoas que promovem cuidados para aqueles sob alto risco; pessoas com deficiência imunitária; e algumas pessoas que estão sob risco alto, porém não podem ser vacinadas. Além do mais, esses agentes podem prevenir a doença influenza, enquanto permitem infecção subclínica, desta forma permitindo que algumas pessoas desenvolvam respostas imunes de proteção aos vírus circulantes da influenza. Como tratamento, o amantadine e rimantadine podem diminuir a duração da doença influenza A entre adultos saudáveis e crianças.

## **RECOMENDAÇÕES PARA O USO DA VACINA CONTRA INFLUENZA**

A vacina contra influenza é altamente recomendada para qualquer pessoas com idade maior ou igual a 6 meses que – devido a idade ou por condições de saúde precárias – está sob risco aumentado para complicações da influenza. Em adição, os trabalhadores da saúde e outros (incluindo membros da residência) em contato íntimo com pessoas de grupos de alto risco devem ser vacinados para diminuir o risco de transmissão da infecção a pessoas de alto risco. A vacina contra influenza pode também ser administrada a qualquer pessoa que deseje reduzir a chance de tornar-se infectada pelo vírus influenza (a vacina pode ser administrada a crianças a partir dos 6 meses de idade).

### **Pessoas sob Alto Risco para Complicações relacionadas a Influenza**

A vacinação é recomendada para os seguintes grupos de pessoas que estão sob risco aumentado para complicações devido a influenza:

- pessoas com idade maior ou igual a 65 anos;
- residentes de albergues e clínicas de crônicos de qualquer idade com condições clínicas crônicas;
- adultos e crianças com desordens crônicas dos sistemas pulmonar e cardiovascular, incluindo asma;
- adultos e crianças que teve necessidade de seguimento médico regular ou hospitalização durante o ano precedente por causa de doenças metabólicas crônicas (incluindo diabetes mellitus), disfunção renal, hemoglobinopatias, ou uso de imunossuppressores (incluindo a imunossupressão causada por medicamentos);
- crianças e adolescentes (com idade dos 6 meses aos 18 anos) que estão sob terapia prolongada com aspirina e desta forma devem estar sob risco para o desenvolvimento da síndrome de Reye após a influenza, e
- mulheres que estarão no terceiro trimestre da gravidez durante o inverno.

O excesso de mortalidade associado a influenza entre mulheres gestantes foi documentado durante a pandemia de 1918-1919 e 1957-1958 (46-49). O relato de caso e estudos limitados também sugerem que a gravidez pode aumentar o risco para sérias complicações clínicas da influenza devido do aumento do débito cardíaco, aumento do volume sanguíneo e consumo de oxigênio; decréscimo da capacidade pulmonar. E mudanças na função

imunológica (50-53). Um estudo de impacto da influenza durante 17 interpandemias demonstrou que o risco relativo de hospitalização devido a problemas cardio-respiratórios entre gestantes inscritas no Medicaid aumento de 1.4 durante as semanas 14-20 de gestação, para 4.7 durante as semanas 37-42, em comparação com mulheres que estavam no 1-6 meses de pós parto (54). As mulheres nos seus terceiros trimestres de gestação foram hospitalizadas a uma taxa (250 por 100.000 mulheres grávidas) comparável àquela de mulheres não grávidas que apresentavam condições clínicas de alto risco. Usando os dados deste estudo, os pesquisadores estimaram que uma proporção de 1-2 hospitalizações puderam ser evitadas para cada 1.000 mulheres gestantes vacinadas.

As mulheres que estarão além do primeiro trimestre de gestação (mais que, ou igual a 14 semanas de gestação) durante o inverno deverão ser vacinadas. As mulheres grávidas que apresentam condições clínicas que aumentam seus riscos para complicações devido a influenza devem ser vacinadas antes do inverno – observando o estágio de gestação.

Em virtude da vacina contra influenza atualmente disponível ser do tipo inativada, muitos especialistas consideram a vacinação segura durante qualquer estágio de gestação. Um estudo sobre a vacinação contra influenza de mais que 2.000 mulheres grávidas não demonstrou efeitos adversos fetais associados com a vacina (55). Entretanto, são necessários mais dados para confirmar a segurança da vacinação durante a gravidez. Alguns especialistas preferem administrar a vacinação contra influenza durante o segundo trimestre para evitar uma associação coincidente com aborto espontâneo, o qual é comum no primeiro trimestre, e porque as exposições a vacinas tradicionalmente têm sido evitadas durante o primeiro trimestre.

## **Pessoas que Podem Transmitir Influenza Àquelas sob Alto Risco**

As pessoas que estão infectadas clinicamente ou subclínicamente, podem transmitir o vírus da influenza a pessoas sob alto risco para complicações devido a influenza. Os esforços para proteger os membros dos grupos de alto risco contra a influenza devem ser incrementados pela redução de probabilidade de exposição a influenza de seus prestadores de assistência. Desta forma, os seguintes grupos devem ser vacinados:

- médicos, enfermeiros e outras pessoas nos locais de assistência hospitalar e ambulatorial;
- empregados de albergues e clínicas de crônicos que têm contato com pacientes ou residentes;
- empregados que prestam assistência em residência e outras instituições similares para pessoas de grupos de alto risco;
- pessoas que promovem cuidados domiciliares a pessoas de grupos de alto risco; e
- membros que residem na mesma casa de pessoas de grupos de alto risco (incluindo crianças).

## **Outros Grupos a Considerar**

### **Pessoas Infectadas com o Vírus da Imunodeficiência Humana**

Existem informações limitadas a respeito da frequência e severidade da doença influenza, ou os benefícios da vacina entre pessoas com infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV) (56). Entretanto, um recente estudo retrospectivo de mulheres jovens e de meia idade desenvolvido no programa Medicaid de Tennessee mostrou que o risco atribuível para as hospitalizações cardiopulmonares entre mulheres com infecção HIV foi mais alto durante a estação do inverno, que nos períodos peri-inverno. O risco de hospitalização para mulheres infectadas pelo HIV foi mais alto que o risco para mulheres com outras condições de alto risco bem reconhecidas, incluindo doenças do coração e pulmão (57). Outros relatos sugerem que os sintomas da influenza devem ser prolongados e o risco para complicações da influenza aumentaram para algumas pessoas infectadas com o HIV (58,59).

A vacina contra influenza tem produzido substanciais títulos de anticorpos contra a influenza em vacinação de pessoas infectadas pelo HIV que têm o mínimo de sintomas relacionados à síndrome da imunodeficiência adquirida e altos números de células CD4+ linfócitos T (60-63). Entretanto, em pacientes que têm a doença HIV avançada e baixos números de células CD4+linfócitos T, a vacina contra a influenza não promove a resposta imunológica (63,64).

Um estudo mostrou que os níveis de RNA do HIV aumentaram transientemente em um paciente infectado pelo HIV após a infecção por influenza (65). Alguns estudos têm demonstrado um aumento transiente (por exemplo, 2 a 4 semanas) em replicação do HIV-1 no plasma ou células mononucleares do sangue periférico de pessoas HIV infectadas após a administração da vacina (62,66). Outros estudos usando técnicas de laboratório similares não têm documentado um substancial aumento na progressão do HIV (67-69). A deterioração do número de células CD4+linfócitos T e progressão da doença HIV não tem sido demonstrada entre as pessoas infectadas pelo HIV que receberam a vacina. O efeito da terapia antiretrovírus em aumentar potencialmente os níveis de RNA do HIV seguindo a infecção influenza natural ou a vacinação contra a influenza é desconhecido (56). Considerando que a influenza pode resultar em doença séria e complicações e que a vacinação contra influenza pode resultar na produção de títulos de anticorpos protetores, a vacinação beneficiará muitos pacientes HIV infectados, incluindo as mulheres grávidas HIV infectadas.

### **Mães que Amamentam**

A vacina contra a influenza não afeta a segurança de mães que estão amamentando suas crianças. A amamentação não afeta desfavoravelmente a resposta imunológica e não é contra-indicação para a vacinação.

### **Viajantes**

O risco de exposição à influenza durante viagem depende do período do ano e destino. Nos trópicos, a influenza pode ocorrer durante todo o ano, enquanto que a maior atividade da influenza ocorre de abril até setembro nas regiões temperadas do hemisfério sul. Em zonas

de clima temperado dos hemisférios norte e sul, os viajantes também podem ser expostos a influenza durante o verão, especialmente quando viajam em grandes grupos organizados de turistas, contendo pessoas de áreas do mundo onde os vírus da influenza estão circulando.

As pessoas sob alto risco para complicações de influenza devem ser vacinadas contra a influenza antes de viajarem se não tiverem sido vacinados durante o outono ou inverno precedentes e planejam a) viajar para os trópicos; b) viajar com grandes grupos organizados de turistas em qualquer época do ano; ou c) viajar ao hemisfério sul, de abril a setembro. As pessoas sob alto risco que receberam a vacina na temporada prévia antes de viajarem devem ser revacinadas com a vacina atual no outono ou inverno seguintes.

Em virtude da vacina contra a influenza não poder estar disponível durante o verão na América do Norte, as pessoas com idade maior ou igual a 65 anos e outras sob alto risco podem consultar seus médicos antes de embarcarem para viajar durante o verão, para discutir os sintomas e riscos de influenza e prudência de levar medicamentos antivirais para profilaxia ou tratamento da influenza.

## **Propósitos Gerais**

Os médicos devem administrar a vacina contra a influenza em qualquer pessoa que deseje reduzir a possibilidade de tornar-se doente de influenza (a vacina pode ser administrada a crianças a partir dos 6 meses de idade). As pessoas que prestam serviços comunitários essenciais devem ser consideradas para vacinação, para minimizar a interrupção de atividades essenciais durante surtos de influenza. Os estudantes ou outras pessoas em locais institucionais (por exemplo, aqueles que residem em dormitórios) devem ser estimulados a se vacinarem para minimizar a interrupção de atividades de rotina durante epidemias.

## **Pessoas que Não Devem Ser Vacinadas**

A vacina inativada contra a influenza não deve ser administrada a pessoas que tiveram hipersensibilidade anafilática a ovo ou outros componentes da vacina contra a influenza, sem primeiro consultar um clínico (ver Efeitos Colaterais e Reações Adversas). O uso de um agente antiviral (amantadine ou rimantadine) é uma opção para a prevenção da influenza A entre estas pessoas. Entretanto, aqueles com história de hipersensibilidade anafilática aos componentes da vacina, porém estão também sob alto risco para as complicações da influenza, podem se beneficiar da vacina após avaliação alérgica apropriada e dessensibilização. Informações sobre os componentes da vacina podem ser encontradas nas bulas inseridas por cada fabricante.

As pessoas com doenças febris agudas normalmente não devem ser vacinadas até que seus sintomas tenham desaparecidos. Entretanto, doenças brandas com ou sem febre não contra-indicam o uso da vacina influenza, particularmente entre crianças com infecção moderada do trato respiratório superior ou rinite alérgica.

## **Período mais adequado**

No início de cada setembro, a vacina contra a influenza deve ser oferecida a pessoas sob alto risco quando elas são vistas pelos prestadores de serviços de saúde para consulta de rotina ou como resultado de hospitalização. Para campanhas de vacinação organizadas, a época ótima para vacinar as pessoas de grupos de alto risco é normalmente de outubro até a metade de novembro, porque a atividade da influenza nos Estados Unidos geralmente atinge o ponto máximo entre dezembro e março. A administração da vacina muito distante do inverno deve ser evitada em locais como albergues, porque os níveis de anticorpos podem iniciar a declinar em poucos meses após a vacinação (70,71). Se a atividade regional da influenza é esperada para iniciar antes de dezembro, os programas de vacinação podem ser desenvolvidos tão logo a vacina esteja disponível. A vacina deve ser oferecida as pessoas não vacinadas logo após que a atividade do vírus da influenza seja documentada em uma comunidade.

## **Dosagem**

As dosagens recomendadas variam de acordo com o grupo etário (Tabela 1). Entre crianças previamente não vacinadas com idade menor que 8 anos, duas doses administradas no mínimo com um mês de intervalo são recomendadas antes de dezembro. Entre os adultos, os estudos têm indicado pequena ou nenhuma melhoria na resposta dos anticorpos quando uma segunda dose é administrada para promover a proteção para a época atual.

## **Via de Administração**

A via intramuscular é recomendada para a vacina contra a influenza. Os adultos e crianças maiores devem ser vacinadas no músculo deltóide; será necessário uma agulha com comprimento maior que ou igual a 2,4 cm para administração nesse grupo etário. As crianças e crianças jovens devem ser vacinadas na face anterolateral da coxa (76).

## **Efeitos Colaterais e Reações Adversas**

Quando informar os pacientes a respeito do efeito colateral potencial, os clínicos devem enfatizar que a) a vacina inativada contra influenza contém vírus mortos não infecciosos e que não podem causar a influenza; e b) doença respiratória após a vacinação é coincidente e não relacionada a vacinação contra a influenza.

## **Reações Locais**

Em estudos controlados cegos com placebo, o efeito colateral mais adverso da vacinação é irritabilidade no local da vacinação (afetando 10%-64% dos pacientes), que desaparece em torno de 2 dias (77-79). Estas reações locais geralmente são moderadas e raramente interferem com a habilidade pessoal para o desenvolvimento de suas atividades diárias de rotina.

## **Reações Sistêmicas**

Febre, mal estar, mialgia e outros sintomas sistêmicos podem ocorrer seguindo a vacinação e mais frequentemente afetam as pessoas que foram expostas aos antígenos do vírus da vacina contra influenza (por exemplo, crianças jovens) (80, 81). Estas reações iniciam 6-12 horas após a vacinação e pode persistir por 1-2 dias. Experimentos controlados com

placebo, realizados recentemente, sugerem que entre pessoas de idades avançadas e adultos jovens saudáveis, a partícula viral contida na vacina contra influenza não está associada com as altas taxas de sintomas sistêmicos (por exemplo, febre, mal estar, mialgia e cefaléia) quando comparado com injeções de placebo (77-79).

Reações – presumivelmente alérgicas – imediatas (por exemplo, urticária, angioedema, asma alérgica, e anafilaxia sistêmica) raramente ocorrem após a vacinação contra a influenza (82). Estas reações provavelmente resultam de hipersensibilidade a alguns componentes da vacina; a maioria das reações provavelmente são causadas pela proteína residual do ovo. Embora as vacinas contra influenza atuais contenham apenas uma pequena quantidade de proteína de ovo, esta proteína pode induzir reações de hipersensibilidade imediata entre pessoas que têm alergia severa ao ovo. As pessoas que desenvolveram urticária, apresentaram edema dos lábios e língua, ou apresentaram angústia respiratória aguda ou colapso após ingerir ovos, devem consultar um clínico para avaliação adequada a fim de determinar se a vacina deve ser administrada. As pessoas que apresentaram hipersensibilidade mediata a ovo com Imunoglobulina E (IgE) – incluindo aquelas que têm asma ocupacional ou outras respostas alérgicas a proteína do ovo – devem também estar com risco aumentado para as reações alérgicas a vacina contra a influenza, e a consulta a um clínico deve ser considerada. Têm sido publicados protocolos para segurança da administração da vacina contra influenza a pessoas com alergias a ovo.

As reações de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina pode ocorrer. Embora a exposição a vacinas contendo timerosal possa levar a indução de hipersensibilidade, a maioria dos pacientes não desenvolvem reações ao timerosal quando administrado como componente das vacinas – mesmo quando curativos ou testes intradérmicos com timerosal indicarem hipersensibilidade (85,86). Quando relatada, a hipersensibilidade ao timerosal normalmente tem consistido de reações de hipersensibilidade locais do tipo retardada (85).

## **Síndrome de Guillain-Barré**

A vacina suína contra influenza de 1976 foi associada com o aumento da frequência de síndrome de Guillain-Barré (SGB) (87,88). Entre pessoas que receberam a vacina contra influenza suína em 1976, a taxa de SGB que excedeu as taxas conhecidas foi ligeiramente menor que 10 casos por milhão de pessoas vacinadas. A evidência para uma relação causal de SGB com subsequentes vacinas preparadas de outras cepas virais é menos clara. A obtenção de evidências epidemiológicas marcantes de uma possível diminuição do risco é difícil para uma rara condição como a SGB, que tem uma incidência anual de apenas 10-20 casos por milhão de adultos (89), e delimita a investigação epidemiológica. Dados mais definitivos provavelmente serão necessários para usar outras metodologias, tais como estudos laboratoriais de fisiopatologia da SGB.

Durante três das quatro estações invernosas estudadas de 1977 a 1991, o risco relativo estimado para SGB após a vacinação contra a influenza foi discretamente elevado, porém não foi estatisticamente significativo em qualquer desses estudos (90-92). Entretanto, em um estudo de 1992-1993 e 1993-1994, o risco relativo para SGB foi 1.7 (95% de intervalo de confiança=1.0-2.8; p=0.04) durante as seis semanas seguintes à vacinação, representando um excesso de mais de um caso de SGB por milhão de pessoas vacinadas; o número combinado de casos de GBS subiu 2 semanas após a vacinação (93). Então, os dados de investigação não sugerem um grande aumento de SGB associados a vacina

contra a influenza (outra que a vacina contra influenza suína em 1976) e que se as vacinas contra influenza possui um risco, é provavelmente muito pequeno – discretamente mais que um caso adicional por milhão de pessoas vacinadas. Os casos de SGB seguindo a infecção influenza têm sido relatados, porém nenhum estudo epidemiológico tem documentado tal associação (94,95). Evidências existem que várias doenças infecciosas, mais notadamente *Campylobacter jejuni* como também as infecções do trato respiratório superior em geral, estão associadas com SGB (89,96-98).

Mesmo se a SGB tenha sido um efeito colateral verdadeiro da vacinação nos anos após 1976, o risco estimado de SGB de discretamente mais que um caso adicional por milhão de pessoas vacinadas é substancialmente menor que o risco para influenza severa, que pode ser prevenida pela vacinação de todos os grupos etários, especialmente pessoas com idade maior ou igual a 65 anos e aquelas que têm indicações médicas para a vacinação contra influenza. Durante as diferentes epidemias ocorridas de 1972 a 1981, as taxas estimadas de hospitalização associadas a influenza têm sido aproximadamente de 200 a 300 hospitalizações por milhão de pessoas para aqueles previamente saudáveis com idade de 5 a 44 anos e de 2.000 a maior que 10.000 hospitalizações por milhão de pessoas com idade maior que ou igual a 65 anos (5,6,26,27). Durante as epidemias de 1972-1973 até 1994-1995, as taxas estimadas de mortes associadas a influenza têm sido de aproximadamente 300 a maior que 1.500 por milhão de pessoas com idade maior que, ou igual a 65 anos, que atingem mais que 90% de todas as mortes associadas a influenza) (ver introdução para mais informações sobre a morbidade e mortalidade associadas a influenza). Os benefícios potenciais da vacinação contra a influenza na prevenção de doença séria, hospitalização e morte ultrapassa a possibilidade de riscos para o desenvolvimento de SGB associada a vacina.

A incidência de SGB na população geral é muito baixa, porém as pessoas com história de SGB têm uma probabilidade substancialmente maior de subseqüentemente desenvolver SGB que as pessoas sem essa história (90,100). Então a probabilidade de desenvolvimento coincidente de SGB após a vacinação contra a influenza é esperada para ser maior entre pessoas com uma história de SGB que entre pessoas sem história dessa síndrome. É desconhecido se a vacinação contra a influenza especificamente pode aumentar o risco para recorrência de SGB. Desta forma, parece prudente evitar a vacinação contra influenza de pessoas que não estejam sob alto risco de complicações severas por essa doença e que se desconhecem ter desenvolvido SGB no espaço de 6 semanas antes de uma vacinação contra influenza. Entretanto, muitos especialistas acreditam que para a maioria das pessoas que têm história prévia de SGB e que estão sob alto risco para complicações severas devido a influenza, o benefício estabelecido da vacina justifica a vacinação anualmente.

### **Administração Simultânea de Outras Vacinas, Incluindo as Vacinas Infantis.**

Os grupos alvos para a vacinação contra influenza e pneumococo se sobrepõem consideravelmente (101) Para as pessoas sob alto risco que não foram previamente vacinadas com a vacina contra pneumococo, deve-se considerar a administração das vacinas contra pneumococos e influenza concomitantemente. Ambas as vacinas podem ser administradas no mesmo momento, em diferentes locais, sem aumento dos efeitos colaterais (102,103). Entretanto, a vacina contra influenza é administrada a cada ano, enquanto que a pneumocócica não é.

As crianças sob alto risco para complicações relacionadas a influenza podem receber a vacina contra a influenza no mesmo momento que recebem outras vacinas da rotina, incluindo a vacina contra pertussis (DTaP ou DTP)). Considerando que a vacina contra a influenza pode causar febre quando administrada a crianças jovens, a DTaP (que está menos frequentemente associada com febre e outros eventos adversos que a DTP) é preferível.

## **Estratégias para Implementação Destas Recomendações nos Centros de Saúde**

Os programas de vacinação bem sucedidos combinam a educação para os trabalhadores da saúde, publicidade e educação, direcionadas aos receptores potenciais, um plano para identificar as pessoas sob alto risco (normalmente pela revisão de registros médicos), e esforços para remover as barreiras financeiras e administrativas que impedem as pessoas de receberem a vacina. As pessoas para as quais a vacina contra influenza está recomendada pode ser identificada e vacinada nos locais descritos nos seguintes parágrafos.

### **Centros Ambulatoriais de Promoção de Cuidados Avançados**

A equipe de promoção de cuidados médicos nos centros de saúde (por exemplo, administradores clínicos, médicos de saúde pública, funcionários de clínicas de saúde, centros de hemodiálise, hospitais especializados e programas de reabilitação) devem identificar o número do registros médicos de pacientes que devem receber a vacina. A vacina deve ser oferecida durante visitas no início de setembro e durante toda a estação do inverno. A oferta da vacina e sua aceitação ou recusa deve ser documentada no registro médico. Os pacientes de grupos de alto risco que não tiverem visitas agendadas regularmente durante o outono devem ser lembrados via correio ou telefone sobre a necessidade da vacinação.

### **Centros Ambulatoriais Promotores de Assistência de Urgência ou Temporária**

Os centros de saúde de urgência (por exemplo, salas de emergência e clínicas de urgência) devem oferecer vacina para as pessoas de grupos de alto risco, ou fornecer informação escrita sobre por que, onde e como obter a vacina. Esta informação escrita deve estar disponível na linguagem apropriada para as populações de abrangência do centro.

### **Albergues e Outros Centros de Cuidados Prolongados**

A vacinação deve ser rotineiramente fornecida a todos os residentes de centros de cuidados de crônicos, com a concordância dos clínicos que realizam a assistência. O consentimento para a vacinação deve ser obtida do residente, ou um membro familiar, no momento da admissão no centro, ou a qualquer momento após. Todos os residentes devem ser vacinados em um só momento, imediatamente precedendo o inverno. Os residentes admitidos durante os meses de inverno, após a conclusão do programa de vacinação, devem ser vacinados no momento da admissão.

## **Hospitais de Urgência**

Todas as pessoas com idade maior ou igual a 65 anos e pessoas jovens (incluindo crianças) com condições de alto risco, que forem hospitalizadas a qualquer momento de setembro a março, devem ser convidadas e fortemente estimuladas a receberem a vacina contra a influenza antes de receberem alta.

## **Outros Serviços Promotores de Atenção a Pessoas com Idade igual ou maior que 65 Anos**

Em serviços como os de assistência em residência, comunidades isoladas, e centros de recreação, os residentes não vacinados e atendentes devem ser vacinados localmente antes do inverno. A equipe de educação deve enfatizar a necessidade da vacinação contra a influenza.

## **Outros Trabalhadores que Prestam Cuidados à Saúde**

Antes do inverno, os centros de saúde devem oferecer a vacina contra a influenza a todas as pessoas, incluindo a equipe noturna e de final de semana. Deve ser dedicada ênfase especial às pessoas que cuidam de indivíduos de grupos de alto risco.

## **Desenvolvimentos relacionados a Vacina contra Influenza**

### **Novas Vacinais Potenciais**

Administrada via nasal, adaptada ao frio, viva, atenuada, as vacinas contra o vírus da influenza estão sendo usadas na Rússia e têm sido desenvolvidas nos Estados Unidos desde a década de 1960 (104-108). Os vírus destas vacinas replicam no trato respiratório superior e induzem uma resposta imunológica protetora específica. Estas vacinas vêm sendo estudadas como fórmulas monovalente, bivalente e trivalentes (107, 108). Elas consistem de cepas de vírus vivo que induzem os sintomas mínimos (atenuados) e que replicam muito pouco em temperaturas do trato respiratório baixo (temperatura sensitiva). As vantagens potenciais dessas vacinas são sua habilidade em induzir uma ampla e sistêmica resposta imunológica, fácil administração e a aceitabilidade de uma via de administração intranasal comparada com as vacinas injetáveis.

Em 5 anos de estudo que comparou a vacina trivalente inativada e a bivalente (administrada em doses nasais) e que usaram cepas relacionadas, porém diferentes, as duas vacinas foram consideradas como equivalência aproximada em termos de efetividade (109). Em um recente estudo de crianças com idade de 15-71 meses, uma vacina trivalente administrada via intranasal foi 93% efetiva na prevenção da cultura positiva para infecções por influenza A (H3N2) e B, reduziu a otite média entre crianças vacinadas em 30% e reduziu a otite média com uso concomitante de antibiótico em 35% (13). Em um estudo de seguimento durante o inverno de 1997-1998, a vacina trivalente foi 86% efetiva na prevenção de cultura positiva para influenza em crianças, a despeito de um pobre pareamento entre os componentes da vacina contra influenza A (H3N2) e o vírus influenza

A (H3N2) circulante (110). Nenhum estudo tem diretamente comparado a efetividade ou eficácia da vacina trivalente inativada e a vacina trivalente russa.

## **Expansão Potencial de Grupos Recomendados para Vacinação**

Durante 1998, o CCPI formou um grupo de trabalho para explorar as informações relacionadas ao potencial de expansão de recomendações para o uso da vacina contra a influenza. Estas discussões foram iniciadas porque a) o impacto da influenza deve declinar por causa do desenvolvimento e potencial uso combinado de novas vacinas contra influenza, agentes antivirais, e kits comerciais de detecção rápida; b) o risco das hospitalizações relacionadas a influenza devem estar substancialmente diminuindo entre as crianças saudáveis com meios que 5 anos de idade, comparadas com as crianças maiores (Seção de Influenza, DDVR, CNDI, CDC, dados não publicados, 1999; Marie R. Griffin, M.D., M.P.H., Vanderbilt University Medical Center, dados não publicados, 1999); e c) um substancial custo benefício deve resultar da vacinação de grupos, tais como adultos jovens saudáveis, que tradicionalmente não são considerados como de alto risco para complicações relacionadas a influenza.

### **Crianças Jovens**

Vários estudos indicam que as taxas de hospitalizações são mais altas entre crianças jovens, que em crianças maiores quando os vírus da influenza estão circulando (26,27,111,112). As taxas aumentadas para hospitalizações são comparáveis com as taxas para outros grupos de alto risco. Entretanto, a interpretação desses achados tem sido confundidos pela co-circulação de viroses respiratórias sinciciais, as quais são a causa maior de séria morbidade viral respiratória entre crianças e que freqüentemente circulam durante o mesmo tempo que os vírus da influenza (113-115). Recentes estudos não publicados têm sido realizados para separar os efeitos de viroses respiratórias sinciciais e vírus da influenza em taxas de hospitalizações entre crianças com idade menor que 5 anos que não apresentam condições de alto risco. Se estes e outros estudos indicam que o risco de hospitalizações por influenza é diminuído entre crianças jovens e saudáveis, então o CCPI considerará a extensão das recomendações da vacina para este grupo após a avaliação logística e econômica de tais recomendações.

### **Adultos com Idade de 50-64 Anos**

As taxas de hospitalizações relacionadas a influenza e mortalidade entre pessoas com idade de 50-64 anos sugerem que este grupo deve estar sob risco aumentado para complicações relacionadas a influenza (5-7,24,116). A prevalência de condições clínicas crônicas é mais alta neste grupo que entre adultos mais jovens. Entretanto, mais estudos deste grupo etário são necessários para clarificar os riscos para complicações devido a influenza e para documentar o impacto potencial de recomendação da vacinação contra a influenza na rotina para este grupo.

## **RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE AGENTES ANTIVIRAIS PARA INFLUENZA A**

As drogas antivirais para influenza são um importante adjunto para a vacina contra a influenza, para o controle e prevenção da doença. Os agentes atualmente licenciados são hidrocloreto de amantadine e hidrocloreto de rimantadine, os quais são quimicamente relacionados a drogas antivirais com atividade específica contra os vírus influenza A, porém não têm ação contra os vírus influenza B. A amantadine foi aprovada em 1976 para tratamento e profilaxia de infecção em adultos. Embora a rimantadine tenha sido aprovada apenas para profilaxia de infecção em crianças, muitos especialistas a consideram apropriada para tratamento entre crianças. Uma outra classe de agentes antivirais com atividade contra a influenza A e B está sendo desenvolvida e testada (ver Avanços do Desenvolvimento de Agentes Antivirais Relacionados a Influenza).

A amantadine e rimantadine diferem em termos de farmacocinética, efeitos colaterais e custo. Em particular, a rimantadine está associada com menos efeitos colaterais no sistema nervoso central que a amantadine (117,118), porém é mais cara.

### **Indicações para Uso**

A amantadine e rimantadine são indicadas para a profilaxia e tratamento da infecção Influenza A. Quando administrada profilaticamente a adultos ou crianças saudáveis, ambas as drogas são aproximadamente 79%-90% efetivas na prevenção da doença Influenza A. Quando usada como profilaxia, um benefício desses agentes antivirais é que eles podem prevenir a doença, enquanto permitem a ocorrência de infecção subclínica. Desta forma, algumas pessoas que usam estas drogas irão desenvolver respostas imunológicas protetoras aos vírus influenza circulantes. Quando administrada como tratamento dentro de 48 horas do início da doença em adultos saudáveis, a amantadine e rimantadine podem reduzir a

severidade e duração dos sinais e sintomas da doença influenza A. Os estudos da eficácia do tratamento com amantadine ou rimantadine em crianças são limitados.

## **Regra para o Diagnóstico Viral**

O tratamento apropriado de pacientes com doença respiratória viral depende da prontidão e exatidão do diagnóstico. O diagnóstico precoce da influenza também pode ajudar a reduzir o uso inapropriado de antibióticos, um problema de saúde pública crescente. Atualmente, vários ensaios comerciais estão disponíveis que podem ser usados em uma clínica para rapidamente (30 minutos ou menos) detectar os vírus influenza, e ensaios comerciais adicionais estão disponíveis para uso em laboratórios. Nenhum estudo publicado tem diretamente comparado a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, e valor preditivo negativo desses ensaios para detecção da influenza em amostras clínicas.

O uso de cultura viral, em adição aos testes rápidos de diagnóstico, permanece crítico, porque apenas as culturas produzem vírus que podem ser caracterizadas para fornecer informação específica sobre as cepas e subtipos de influenza circulantes. Esta informação é necessária para avaliar a igualdade entre as cepas em circulação atual e as cepas da vacina e auxiliar a formular a vacina para o ano seguinte.

## **Administração de Amantadine e Rimantadine**

### **Uso Profilático**

A quimioprofilaxia não é substituta da vacina. Quando a amantadine ou rimantadine é administrada profilaticamente, os fatores relacionados ao custo, complicação e efeitos colaterais potenciais devem ser considerados quando determinar o período da profilaxia. Para alcançar o máximo de efetividade como profilaxia, a droga deve ser tomada a cada dia durante toda a atividade da influenza na comunidade. Entretanto, para se ter um custo-benefício maior, a amantadine ou rimantadine com fins profiláticos deve ser tomada apenas durante o período de pico da atividade da influenza na comunidade.

### **Pessoas sob Alto Risco que São Vacinadas Após o Início da Atividade da Influenza**

As pessoas sob alto risco para complicações de influenza ainda podem ser vacinadas após o surto de influenza A iniciado em uma comunidade. Entretanto, o desenvolvimento de anticorpos em adultos após a vacinação pode levar 2 semanas (119, 120). Nesta situação, a quimioprofilaxia deve ser considerada para tais pessoas durante o período que vai desde a vacinação até o desenvolvimento da imunidade. As crianças que recebem vacina contra influenza pela primeira vez podem necessitar um período de 6 semanas de profilaxia (profilaxia por 2 semanas após a segunda dose da vacina). A amantadine e rimantadine não interferem na resposta de formação de anticorpos (121).

### **Pessoas que Prestam Assistência Àqueles sob Alto Risco**

Durante os surtos comunitários ou institucionais, a quimioprofilaxia durante o pico da atividade da influenza pode ser considerada para as pessoas não vacinadas que têm freqüente contato com pessoas sob alto risco para reduzir o alastramento do vírus para

peças sob alto risco. Pessoas com contato freqüente incluem membros da mesma residência, enfermeiros visitantes, trabalhadores voluntários e empregados de hospitais, clínicas e centros de saúde de crônicos. Se o surto é causado por uma cepa variante de influenza A que não pode ser controlada pela vacina, a quimioprofilaxia deve ser considerada para todas essas pessoas, observados os seus estados vacinais.

## **Pessoas com Imunodeficiência**

A quimioprofilaxia deve ser considerada para pessoas sob alto risco que são esperadas a ter uma resposta de anticorpos inadequada à vacina contra influenza. Esta categoria inclui pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), especialmente aqueles com doença HIV avançada. Dados não publicados estão disponíveis com respeito a possível eficácia da quimioprofilaxia entre pessoas com infecção HIV ou interações com outras drogas usadas para gerenciar a infecção HIV. Tais pacientes devem ser monitorados se a quimioprofilaxia amantadine ou rimantadine for administrada.

## **Outras Pessoas**

A quimioprofilaxia durante todo o inverno ou durante o pico de atividade da influenza deve ser apropriado para pessoas sob alto risco que não devem ser vacinadas. A amantadine ou rimantadine também pode ser administrada profilaticamente a pessoas que desejam evitar a doença Influenza A. Os promotores de cuidados a saúde e paciente devem tomar esta decisão individualmente.

## **Uso para Tratamento**

A amantadine e rimantadine podem reduzir a severidade e encurtar a duração da doença influenza A entre adultos saudáveis quando administradas dentro de 48 horas do início da doença (121). É desconhecido se a terapia antiviral prevenirá complicações da influenza tipo A entre pessoas sob alto risco. Entre crianças, a rimantadine é aprovada para profilaxia apenas, embora muitos especialistas acreditem que a rimantadine é também apropriada para terapia.

Para reduzir o surgimento de vírus resistentes a drogas antivirais, o tratamento de pessoas que têm doença semelhante a influenza deve ser descontinuado, tão logo seja garantido clinicamente, geralmente após 3-5 dias de tratamento ou dentro de 24-48 horas após o desaparecimento dos sinais e sintomas.

## **Uso para o Controle de Surtos de Influenza em Instituições**

A maioria dos relatórios publicados sobre o uso de drogas antivirais para controlar surtos de influenza em instituições são baseados nos estudos de populações de albergues. Diante da confirmação ou suspeita da ocorrência de surtos de influenza A em instituições que abrigam pessoas de alto risco, a quimioprofilaxia deve ser iniciada tão cedo quanto possível para reduzir o alastramento do vírus. Nestas situações, já ter normas pré-aprovadas para os clínicos ou planos para obter para medicações antivirais em curto espaço de tempo é extremamente útil.

Quando os surtos institucionais ocorrem, a quimioprofilaxia deve ser administrada a todos os residentes - observando se eles receberam a vacina contra influenza durante a estação

prévia – e continuada por, pelo menos, 2 semanas ou até aproximadamente 1 semana após o fim do surto. A dose individual para cada residente deve ser determinada. A quimioprofilaxia também pode ser oferecida a equipe não vacinada que promove os cuidados a pessoas sob alto risco. A profilaxia deve ser considerada para todos os empregados, observando os seus estados vacinais, se o surto for causado por uma cepa variante de influenza A que não satisfaz bem a composição da vacina. A quimioprofilaxia também pode ser considerada para controlar os surtos de influenza A em outros locais fechados ou semifechados (dormitórios ou outros locais onde pessoas vivem em grande proximidade).

A qualquer tempo que ocorrer surto institucional, medidas devem ser tomadas para reduzir o contato, tanto quanto possível, entre as pessoas que estejam tomando drogas antivirais para tratamento e outras, incluindo aquelas tomando-as profilaticamente, para limitar o potencial de transmissão de vírus resistente a droga.

## **Dosagem**

**A dosagem recomendada varia por grupo etário (Tabela 2).**

### **Crianças**

**Amantadine.** O uso de amantadine entre crianças com idade menor que 1 ano não tem sido adequadamente avaliado. O Departamento de Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos da América aprovou a dosagem para crianças de 1-9 anos em 4.4-8.8 mg/kg/dia, não excedendo a 150 mg/dia. Embora mais estudos sejam necessários para determinar a dosagem ideal para crianças com idade de 1-9 anos, os clínicos devem considerar a prescrição de apenas 5 mg/kg/dia (não excedendo a 150 mg/dia) para reduzir o risco de toxicidade. A dosagem aprovada para as crianças com idade maior que, ou igual a 10 anos é de 200mg/dia; entretanto, para crianças pensando menos que 40 kg, a prescrição de 5 mg/kg/dia, indiferentemente da idade, é aconselhável.

**Rimantadine.** O uso de rimantadine entre crianças com idade menor que 1 ano não tem sido adequadamente avaliada. Para crianças com idade de 1-9 anos, a rimantadine deve ser administrada em uma ou duas doses em uma posologia de 5 mg/kg/dia, não excedendo a 150 mg/dia. A dosagem aprovada para crianças com idade maior ou igual a 10 anos é 200 mg (100 mg duas vezes ao dia); entretanto, para crianças pesando menos que 40 kg, a prescrição de 5 mg/kg/dia, indiferentemente da idade, também é recomendada.

### **Pessoas com Idade Maior ou Igual a 65 Anos**

**Amantadine.** A dose diária de amantadine para pessoas com idade maior ou igual a 65 anos não deve exceder a 100 mg para profilaxia e tratamento, por causa do declínio da

função renal com o aumento da idade. Para algumas pessoas mais idosas, a dose deve ser mais reduzida.

**Rimantadine.** Entre pessoas mais idosas, a incidência e severidade de efeitos colaterais relacionados com o sistema nervoso central (SNC) são substancialmente mais baixos que entre aquelas tomando rimantadine a uma dosagem de 100 mg/dia, que entre aquelas tomando amantadine em dosagens ajustadas pela excreção renal (117). Entretanto, pessoas mais idosas com doenças crônicas têm apresentado uma incidência mais alta de sintomas gastrointestinais e do SNC e concentrações sérias duas a quatro vezes mais altas que pessoas jovens, saudáveis quando a rimantadine é administrada na dose de 200 mg/dia (121).

Para residentes mais idosos de albergues, a dosagem de rimantadine deve ser reduzida para 100 mg/dia para profilaxia e tratamento. Para outras pessoas mais idosas, mais estudos são necessários para determinar a dosagem ideal. Entretanto, uma redução na dosagem de 100 mg/dia deve ser considerada para todas as pessoas com idade igual ou maior que 65 anos que apresentaram efeitos colaterais quando tomaram a dosagem de 200 mg/dia.

## **Pessoas com Função Renal Prejudicada**

**Amantadine.** Uma redução na dosagem é recomendada para pacientes com excreção de creatinina menor que ou igual a 50/ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Orientações para a dosagem de amantadine baseada na excreção da creatinina são encontradas na bula. Em virtude das dosagens recomendadas baseadas no clearance de creatinina poder fornecer apenas uma aproximação da dosagem ideal para um dado paciente, tais pessoas devem ser observadas cuidadosamente quanto a ocorrência de reações. Se necessário, maior redução na dose ou interrupção da droga deve ser indicada, em consequência dos efeitos colaterais. A hemodiálise contribui minimamente para a excreção da amantadine (122).

**Rimantadine.** Uma redução na dosagem de 100 mg/dia é recomendada para pessoas com excreção de creatinina menor ou igual a 10 ml/min. Em virtude do potencial para acumulação de rimantadine e seus metabólitos, os pacientes com qualquer grau de insuficiência renal, incluindo pessoas mais idosas, devem ser monitoradas quanto a ocorrência de efeitos adversos, e tanto a dosagem deve ser reduzida, quanto a droga deve ser interrompida, se necessário. A hemodiálise contribui minimamente para a excreção da droga (123).

## **Pessoas com Doenças do Fígado**

**Amantadine.** Nenhum aumento em reações adversas para a amantadine tem sido observado entre pessoas com doença do fígado. Raros casos de elevação reversível dos enzimas do fígado em paciente em uso de amantadine têm sido relatados, embora uma relação específica entre a droga e tais mudanças não tenha sido estabelecida (124).

**Rimantadine.** A redução da dosagem para 100 mg/dia é recomendada por pessoas com disfunção hepática severa.

## **Pessoas com Desordens Convulsivantes**

**Amantadine.** Uma incidência aumentada de doenças convulsivantes tem sido relatada entre pacientes com história de convulsões que receberam amantadine (125). Os pacientes com história de convulsões devem ser observados rigidamente devido a possibilidade de aumentar a atividade convulsiva quando tomam amantadine.

**Rimantadine.** Convulsões têm sido relatadas entre pessoas com história de epilepsia que não receberam medicação anticonvulsivante enquanto tomavam rimantadine (126). A extensão da capacidade de rimantadine poder aumentar a incidência de convulsões entre pessoas com desordens convulsivantes não tem sido adequadamente avaliada.

## **Via de Administração**

Amantadine e rimantadine são administradas via oral. Ambos estão disponíveis em tabletes ou xarope.

## **Farmacocinética**

A despeito de suas similaridades, a amantadine e rimantadine diferem substancialmente em suas propriedades farmacocinéticas. Mais que 90% de amantadine é excretada inalterada na urina pela filtração glomerular e secreção tubular (127-131). Desta forma, a excreção renal da amantadine é reduzida substancialmente em pessoas com insuficiência renal e pode ser necessário diminuir as dosagens para estas pessoas (Tabela 2).

Aproximadamente 75% de rimantadine é metabolizada pelo fígado (132). A segurança e farmacocinética da rimantadine entre pessoas com doença hepática têm sido avaliadas após administração de dose única (132-133). Em um estudo de pessoas com doenças crônica do fígado (a maioria com cirrose estabilizada), nenhuma alteração na função hepática foi observada após uma dose única (132-133). Entretanto, para pessoas com disfunção hepática severa, a aparente excreção da rimantadine foi 50% mais baixa que a relatada para pessoas sem doença hepática (134).

A rimantadine e seus metabólitos são excretados pelo rins. A segurança e farmacocinética da rimantadine entre pacientes com insuficiência renal têm sido avaliadas após administração de dose única (132-133). Mais estudos são necessários para determinar a farmacocinética de múltiplas doses e a dosagem mais apropriada para pacientes com insuficiência renal. Em um estudo de dose única de pacientes com anúria, a aparente excreção da rimantadine foi aproximadamente 40% menor, e a meia vida foi de aproximadamente 1.6 vezes maior que em pessoas saudáveis da mesma idade (123). A hemodiálise não contribui para a excreção da droga. Em estudos de pessoas com doença renal menos severa, a excreção da droga foi também reduzida e as concentrações plasmáticas foram mais altas que aquelas entre os pacientes controles sem doença renal, que tinham o mesmo peso, idade e sexo (134, 135).

## **Efeitos colaterais e Reações Adversas**

Tanto a amantadine como a rimantadine podem causar efeitos colaterais no SNC e sistema gastrointestinal quando administradas em adultos jovens e saudáveis em doses equivalentes de 200 mg/dia. Entretanto, a incidência de efeitos colaterais do SNC (nervosismo, ansiedade, dificuldade de concentração e confusão mental) é maior entre pessoas que

tomam amantadine, que entre aqueles que tomam rimantadine (118). Em um estudo de 6 semanas de profilaxia entre adultos saudáveis, aproximadamente 6% dos participantes que tomaram rimantadine na dose de 200 mg/dia experimentaram ao menos um sintoma relacionado ao SNC, comparado com aproximadamente 13% daqueles que tomaram a mesma dose de amantadine e 4% daqueles que tomaram placebo (118). Os efeitos colaterais gastrointestinais (náusea e anorexia) ocorrem em aproximadamente 1%-3% das pessoas que tomam ambas as drogas, comparado com 1% de pessoas que receberam o placebo (118).

Os efeitos colaterais associados com ambas as drogas são normalmente moderados e desaparecem logo após a suspensão da droga. Os efeitos colaterais podem diminuir ou desaparecer após a primeira semana, a despeito da ingestão continuada da droga. Entretanto, efeitos colaterais sérios têm sido observados (mudanças acentuadas do comportamento, delírio, alucinações, agitação e convulsões (125). Estes efeitos colaterais mais severos têm sido associados com as altas concentrações plasmáticas da droga e têm sido observados mais freqüentemente entre pessoas que têm insuficiência renal, desordens convulsivas ou certas desordens psiquiátricas e entre pessoas mais idosas que estão tomando amantadine como profilaxia a uma dose de 200 mg/dia (131). As observações clínicas e estudos têm indicado que a redução da dose de amantadine entre essas pessoas reduz a incidência de severidade desses efeitos colaterais (Tabela 2). Em virtude da rimantadine estar sendo comercializada por um período mais curto que a amantadine, sua segurança em certos pacientes (pessoas mais idosas e cronicamente doentes), tem sido avaliada menos freqüentemente.

## **Interações Medicamentosas**

É aconselhável a observação cuidadosa quando a amantadine é administrada concorrentemente com drogas que afetam o SNC, especialmente estimulantes do SNC. A administração concomitante de antihistamínicos ou anticolinérgicos pode aumentar a incidência de reações adversas do SNC (121).

Nenhuma interação clinicamente significativa entre rimantadine e outras drogas foi identificada. Para informações mais detalhadas a respeito do potencial de interações da droga para amantadine ou rimantadine, devem ser consultadas as bulas.

## **Cepas de Influenza Resistentes a Drogas Antivirais**

Os vírus resistentes a amantadine apresentam resistência cruzada a rimantadine e vice versa (136). Os vírus resistentes a drogas podem aparecer em aproximadamente um terço dos pacientes quando a amantadine ou rimantadine é usada para terapia (137, 138). Durante o curso da terapia, as cepas de influenza resistentes a antivirais podem substituir cepas sensíveis dentro de 2-3 dias do início da terapia (138, 139). Os vírus resistentes têm sido isolados de pessoas que moram em residências ou instituições, onde outros residentes estão fazendo uso ou que usou recentemente a amantadine ou rimantadine como terapia (140, 141); entretanto, a freqüência com que os vírus resistentes são transmitidos e seus impactos no esforço para o controle da influenza são desconhecidos. Os vírus resistentes a amantadine e rimantadine não são mais virulentos ou transmissíveis que os vírus sensíveis

(142). O acompanhamento de cepas de influenza A em epidemias tem detectado raramente vírus resistentes a estas drogas.

As pessoas que têm infecção por influenza A e que são tratadas com ambas as drogas podem apresentar vírus sensíveis precocemente no curso do tratamento e mais tarde apresentar vírus resistentes a estas drogas, especialmente após 5-7 dias de terapia (137). Tais pessoas podem se beneficiar da terapia mesmo quando surgem vírus resistentes. O isolamento de influenza obtido de pessoas que estão recebendo amantadine ou rimantadine deve ser notificado ao CDC através do departamento de estado da saúde, e o espécime deve ser enviado ao CDC para testes de sensibilidade antivirais.

## **Desenvolvimentos Relacionados aos Agentes Antivirais para Influenza**

As drogas antivirais rimantadine e amantadine atualmente disponíveis são efetivas apenas para o vírus influenza A. Outra classe de drogas antivirais contra influenza, inibidoras da neuraminidase, que seletivamente inibe os vírus da influenza A e B, está em desenvolvimento e teste. Os inibidores da neuraminidase são análogos do ácido siálico (144). Recentes estudos têm mostrado que os inibidores da neuraminidase são 67%-82% efetivos na prevenção de infecção confirmada laboratorialmente quando administradas como profilaxia. (144,145) e pode reduzir o tempo de doença em 1-1.5 dias quando iniciada dentro de 36-48 horas após o início da doença (146,147). Os efeitos colaterais adversos relatados dessas drogas são substancialmente diferentes da amantadine e rimantadine; em particular, as drogas não parecem afetar o sistema nervoso central (147). Atualmente, estão sendo submetidas a testes fórmulas em spray/inalação intranasal e oral, porém nenhuma delas ainda obteve liberação nos Estados Unidos.

## **FONTES DE INFORMAÇÃO SOBRE INFLUENZA E SUA VIGILÂNCIA**

A informação a respeito da vigilância da influenza está disponível através do Sistema de Informação de Voz do CDC (atualizações sobre influenza), (888) 232-3228; CDC Fax Information Service, (888) 232-3299; ou na Internet, na Seção de Influenza, DDVR, CNDI, CDC em [HTTP://weekly.htm/flu/diseases/ncidod/www.cdc.gov/](http://weekly.htm/flu/diseases/ncidod/www.cdc.gov/). De outubro a maio, a informação é atualizada ao menos a cada semana. Em adição, atualizações periódicas a respeito da influenza são publicadas no semanário MMWR. Os departamentos de Estado e Saúde locais devem ser consultados a respeito da disponibilidade da vacina contra influenza, acesso aos programas de vacinação, informação sobre a atividade estadual ou local da influenza e sobre relatos de surtos de influenza e informações sobre seus controles.

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem a Amanda Crowell, do Programa de Epidemiologia (Departamento de Comunicação Científica e Saúde), pela assistência na edição das referências deste relatório

## Referências

1. Simonsen L, Schonberger LB, Stroup DF, Arden NH, Cox NJ. The impact of influenza on mortality in the USA. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG, eds. Options for the control of influenza III. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1996:26-33.
2. Lui K-J, Kendal AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987;77:712-6.
3. Monto AS, Kioumeh F. The Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971. *Am J Epidemiol* 1975;102:553-63.
4. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med* 1978;298:587-92.
5. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1986;76:761-5.
6. Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798-811.
7. Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics {Review}. *Epidemiol Rev* 1982;4:25-44.
8. CDC. Influenza and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged greater than or equal to 65 years. *MMWR* 1995;44:506-7, 513-5.

9. CDC. Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults aged greater than or equal to 65 years. *MMWR* 1998;47:797-802.
10. Public Health Service. Healthy people 2000: national health promotion and disease prevention objectives -- full report, with commentary. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991; DHHS publication no. (PHS)91-50212.
11. CDC. Implementation of the Medicare influenza vaccination benefit -- United States, 1993. *MMWR* 1994;43:771-3.
12. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889-93.
13. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
14. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1113-7.
15. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445-8.
16. Walker FJ, Singleton JA, Greby SM, Strikas RA. Influenza and pneumococcal vaccination of adults aged 18-64 years, United States, 1995 {Abstract}. In: Abstracts of the 33rd National Immunization Conference. Atlanta, GA: CDC, 1999 (in press).
17. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo P, Chen R, Vaccine Safety Datalink Team. Determinants of influenza vaccination in children with asthma in four health maintenance organizations {Abstract}. 1998 Epidemic Intelligence Service Conference. Atlanta, GA: CDC, 1998.
18. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds. *Fields virology*, Third edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996;1397-445.
19. Clements ML, Betts RF, Tierney EL, Murphy BR. Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol* 1986;24:157-60.
20. Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man {Review}. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529-49.
21. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26-37.
22. Noble GR. Epidemiological and clinical aspects of influenza. In: Beare AS, ed. *Basic and applied influenza research*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1982:11-50.
23. Eickhoff TC, Sherman IL, Serfling RE. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *JAMA* 1961;176:776-82.
24. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982;142:85-9.

25. Lui K-J, Kendal AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health* 1987;77:712-6.
26. Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:550-5.
27. Glezen WP. Influenza surveillance in an urban area. *Can J Infect Dis* 1993;4:272-4.
28. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944-50.
29. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NA, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998;178:53-60.
30. National Center for Health Statistics. Health, United States, 1998. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1998.
31. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Risk factors for outbreaks of influenza in nursing homes: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124:114-9.
32. Kilbourne ED. Influenza. New York, NY: Plenum Medical Book Company, 1987.
33. La Montagne JR, Noble GR, Quinnan GV, et al. Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine-1978. *Rev Infect Dis* 1983;5:723-36.
34. Oxford JS, Schild GC, Potter CW, Jennings R. The specificity of the anti-haemagglutinin antibody response induced in man by inactivated influenza vaccine and by natural infection. *J Hygiene* 1979;82:51-61.
35. Potter CW, Oxford JS. Determinants of immunity to influenza infection in man. *Br Med Bull* 1979;35:69-75.
36. Hirota Y, Kaji M, Ide S, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997;15:962-7.
37. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:295-302.
38. Dorrell L, Hassan I, Marshall S, Chakraverty P, Ong E. Clinical and serological responses to an inactivated influenza vaccine in adults with HIV infection, diabetes, obstructive airways disease, elderly adults and healthy volunteers. *Int J STD AIDS* 1997;8:776-9.
39. McElhaney JE, Beattie BL, Devine R, Grynoch R, Toth EL, Bleackly RC. Age-related decline in interleukin 2 production in response to influenza vaccine. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:652-8.
40. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
41. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
42. Palache AM. Influenza vaccine: a reappraisal of their use. *Drugs* 1997;54:841-56.

43. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
44. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985;253:1136-9.
45. Arden NH, Patriarca PA, Kendal AP. Experiences in the use and efficacy of inactivated influenza vaccine in nursing homes. In: Kendal AP, Patriarca PA, eds. *Options for the control of influenza*. New York, NY: Alan R. Liss Inc., 1986:155-68.
46. Noble GR. Epidemiological and clinical aspects of influenza. In: Beare AS, ed. *Basic and applied influenza research*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1982:41-2.
47. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA* 1919;72:978-80.
48. Widelock D, Csizmas L, Klein S. Influenza, pregnancy, and fetal outcome. *Public Health Rep* 1963;78:1-11.
49. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172-5.
50. Shahab SZ, Glezen WP. Influenza vírus. In: Gonik B, ed. *Viral diseases in pregnancy*. New York, NY: Springer-Verlag, 1994:215-23.
51. Schoenbaum SC, Weinstein L. Respiratory infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1979;22:293-300.
52. Kirshon B, Faro S, Zurawin RK, Samo TC, Carpenter RJ. Favorable outcome after treatment with amantadine and ribavirin in a pregnancy complicated by influenza pneumonia: a case report. *J Reprod Med* 1988;33:399-401.
53. Kort BA, Cefalo RC, Baker VV. Fatal influenza A pneumonia in pregnancy. *Am J Perinatol* 1986;3:179-82.
54. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-102.
55. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, Hartz SC, Rosenberg L, Slone D. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973;2:229-35.
56. Couch RB. Editorial response: influenza, influenza vírus vaccine, and human immunodeficiency vírus infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:548-51.
57. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999;281:901-7.
58. Safrin S, Rush JD, Mills J. Influenza in patients with human immunodeficiency vírus infection. *Chest* 1990;98:33-7.
59. Radwan H, Ellison R. Severe influenza pneumonia in HIV patients during 1997-1998 influenza season. Presented as a poster at Infectious Diseases Society of America 36th Annual Meeting. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 1998.

60. Chadwick EG, Chang G, Decker MD, Yogev R, Dimichele D, Edwards KM. Serologic response to standard inactivated influenza vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:206-11.
61. Huang K-L, Ruben FL, Rinaldo CR, Kingsley L, Lyter DW, Ho M. Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA* 1987;257:2047-50.
62. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE, et al. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1995;182:1727-37.
63. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, van Furth R. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes. *AIDS* 1994;8:469-76.
64. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, Farzadegan H, Margolick J, Clements ML. The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. *JAMA* 1989;262:779-83.
65. Ho DD. HIV-1 viraemia and influenza. *Lancet* 1992;339:1549.
66. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995;86:1082-9.
67. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, Margolick JB, Saah AJ. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996;174:1332-6.
68. Fowke KR, D'Amico R, Chernoff DN, et al. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients. *AIDS* 1997;11:1013-21.
69. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, Cox N, Heeren TC, Chernoff D. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis* 1999;28:541-7.
70. Cate TR, Couch RB, Parker D, Baxter B. Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines -- 1978. *Rev Infect Dis* 1983; 5:737-47.
71. Kunzel W, Glathe H, Engelmann H, Van Hoecke C. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. *Vaccine* 1996;14:1108-10.
72. Gross PA, Weksler ME, Quinnan GV Jr, Douglas RG Jr, Gaerlan PF, Denning CR. Immunization of elderly people with two doses of influenza vaccine. *J Clin Microbiol* 1987;25:1763-5.
73. Iorio AM, Alatri A, Francisci D, et al. Immunogenicity of influenza vaccine (1993-94 winter season) in HIV-seropositive and -seronegative ex-intravenous drug users. *Vaccine* 1997;15: 97-102.
74. Feery BJ, Cheyne IM, Hampson AW, Atkinson MIE. Antibody response to one and two doses of influenza virus subunit vaccine. *Med J Aust* 1976;1:186, 188-9.
75. Howells CHL, Evans AD, Vesselinova-Jenkins C. Effect of two doses of influenza vaccine in stimulating antibody in volunteers. *Lancet* 1973;1:1436-8.

76. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1994;43(No. RR-1):1-36.
77. Govaert ME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993;307:988-90.
78. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:1139-41.
79. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996; 156:1546-50.
80. Scheifele DW, Bjornson G, Johnson J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *Can Med Assoc J* 1990;142:127-30.
81. Barry DW, Mayner RE, Hochstein HD, et al. Comparative trial of influenza vaccine. II. Adverse reactions in children and adults. *Am J Epidemiol* 1976;104:47-59.
82. Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, Taylor JW, Foy HM, Fox JP. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Infect Dis* 1997;136:S652-S655.
83. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998;133:624-8.
84. Murphy KR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. *J Pediatr* 1985;106:931-3.
85. Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis* 1991;24:6-10.
86. Kirkland LR. Ocular sensitivity to thimerosal: A problem with hepatitis B vaccine? *South Med J* 1990;83:497-9.
87. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979;110:105-23.
88. Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, et al. Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. Expert Neurology Group. *Am J Epidemiol* 1991;133:940-51.
89. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1130-6.
90. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC. Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med* 1981;304:1557-61.
91. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. *JAMA* 1982;248:698-700.
92. Chen R, Kent J, Rhodes P, Simon P, Schonberger L. Investigation of a possible association between influenza vaccination and Guillain-Barré syndrome in the United States, 1990-1991 {Abstract}. *Post Marketing Surveillance* 1992;6:5-6.

93. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797-802.
94. Flewett TH, Houtt JG. Influenzal encephalopathy and postinfluenzal encephalitis. *Lancet* 1958;2:11-5.
95. Horner FA. Neurologic disorders after Asian influenza. *N Engl J Med* 1958;258:983-5.
96. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51:1110-5.
97. Guarino M, Casmiro M, D'Alessandro R. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1998;17:296-302.
98. Sheikh KA, Nachamkin I, Ho TW, et al. *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry and host susceptibility. *Neurology* 1998;51:371-8.
99. Prevots DR, Sutter RW. Assessment of Guillain-Barré syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance. *J Infect Dis* 1997;175 (Suppl 1):S151-S155.
100. Barohn RJ, Saperstein DS. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy {Review}. *Semin Neurol* 1998;18:49-61.
101. CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8):1-24.
102. Grilli G, Fuiano L, Biasio LR, Pregliasco F, et al. Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur J Epidemiol* 1997;13:287-91.
103. Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K, Roberts K, Ayres JG. Simultaneous immunisation with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic respiratory disease. *BMJ* 1997;314:1663-5.
104. Kendal AP, Maassab HF, Alexandrova GI, Ghendon YZ. Development of cold-adapted recombinant live, attenuated influenza A vaccines in the USA and USSR. *Antiviral Res* 1981;1:339-65.
105. Maassab HF, DeBorde DC. Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. *Vaccine* 1985;3:355-69.
106. Murphy BR. Use of live attenuated cold-adapted influenza A reassortant virus vaccines in infants, children, young adults, and elderly adults. *Infect Dis Clin Pract* 1993;2:174-81.
107. Potter CW. Attenuated influenza virus vaccines. *Med Virol* 1994;4:279-92.
108. Clements ML, Stephens I. New and improved vaccines against influenza. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS, eds. *New Generation Vaccines*, 2nd edition. New York, NY: Marcel Dekker, 1997:545-70.
109. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.

110. Belshe R, Iacuzio D, Mendelman P, Wolff M. Efficacy of trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine in children. In: Programs and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1998.
111. Mullooly JP, Barker WH. Impact of type A influenza on children: a retrospective study. *Am J Public Health* 1982;72:1008-16.
112. Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercready RG Jr. Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981-1983. *J Infect Dis* 1987;155:1119-25.
113. Cooney MK, Fox JP, Hall CE. The Seattle Virus Watch. VI. Observations of infections with and illness due to parainfluenza, mumps and respiratory syncytial viruses and *Mycoplasma pneumoniae*. *Am J Epidemiol* 1975;101:532-51.
114. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-6.
115. Glezen WP. Morbidity associated with the major respiratory viruses. *Pediatr Ann* 1990;19:535-42.
116. Couch RB, Kasel JA, Glezen WP, et al. Influenza: its control in persons and populations. *J Infect Dis* 1986;153:431-40.
117. Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Comparison of adverse events (AEs) of amantadine (AM) and rimantadine (RM) used as sequential prophylaxis of influenza A (FLU) in elderly nursing home residents. In: Programs and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1998.
118. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982;307:580-4.
119. Gross PA, Russo C, Dran S, Cataruozolo P, Munk G, Lancey SC. Time to earliest peak serum antibody response to influenza vaccine in the elderly. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:491-2.
120. Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, Jonsson R, Haaheim LR. Parental influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. *J Infect Dis* 1995;171:198-203.
121. Tominack RL, Hayden FG. Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:459-78.
122. Soung L-S, Ing TS, Daugirdas JT, et al. Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1980;93(Part 1):46-9.
123. Capparelli EV, Stevens RC, Chow MSS, Izard M, Wills RJ. Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:536-41.
124. Schnack H, Wewalka F, Guttmann G. Liver function during amantadine hydrochloride medication in compensated liver disease. *Internationale Zeitschrift für Klinische Pharmakologie, Therapie, und Toxikologie* 1969;2:185-7.

125. Atkinson WL, Arden NH, Patriarca PA, Leslie N, Lui K-J, Gohd R. Amantadine prophylaxis during an institutional outbreak of type A (H1N1) influenza. *Arch Intern Med* 1986;146:1751-6.
126. Soo W. Adverse effects of rimantadine: summary from clinical trials. *J Respir Dis* 1989;10:S26-S31.
127. Bleidner WE, Harmon JB, Hewes WE, Lynes TE, Hermann EC. Absorption, distribution and excretion of amantadine hydrochloride. *J Pharmacol Exp Ther* 1965;150:484-90.
128. Douglas RG Jr. Drug therapy: prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 1990;322:443-50.
129. Aoki FY, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:35-51.
130. Aoki FY, Sitar DS. Amantadine kinetics in healthy elderly men: implications for influenza prevention. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:137-44.
131. Guay DRP. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes: a tolerability perspective. *Drugs Aging* 1994;5:8-19.
132. Wintermeyer SM, Nahata MC. Rimantadine: a clinical perspective. *Ann Pharmacother* 1995;29:299-310.
133. Wills RJ, Belshe R, Tomlinsin D, et al. Pharmacokinetics of rimantadine hydrochloride in patients with chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:449-54.
134. Forest Pharmaceuticals. Flumadine tablets. Flumadine syrup (rimantadine hydrochloride) {Package insert}. St. Louis, MO: Forest Pharmaceuticals, 1993.
135. Wills RJ. Update on rimantadine's clinical pharmacokinetics. *J Respir Dis* 1989;10(suppl):S20-S25.
136. Belshe RB, Smith MH, Hall CB, Betts R, Hay AJ. Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection. *J Virol* 1988;62:1508-12.
137. Hall CB, Dolin R, Gala CL, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics* 1987;80:275-82.
138. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1741-7.
139. Houck P, Hemphill M, LaCroix S, Hirsh D, Cox N. Amantadine-resistant influenza A in nursing homes. Identification of a resistant virus prior to drug use. *Arch Intern Med* 1995;155:533-7.
140. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989;321:1696-702.
141. Mast EE, Harmon MW, Gravenstein S, et al. Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks of influenza A (H3N2). *Am J Epidemiol* 1991;134:988-97.

142. Hayden FG, Hay AJ. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;176:119-30.
143. Degelau J, Somani SK, Cooper SL, Guay DRP, Crossley KB. Amantadine-resistant influenza A in a nursing facility. *Arch Intern Med* 1992;152:390-2.
144. Calfee DR, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy: neuraminidase inhibitors {Review}. *Drugs* 1998;56:537-53.
145. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, Lobo M, Esinhart JD, Hussey EK. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *JAMA* 1996;275:295-9.
146. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, et al., for the GG167 Influenza Study Group. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *N Engl J Med* 1997;337:874-80.
147. Anonymous. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet* 1998;352:1877-81.

Tabela 1. Dosagem da vacina\* contra influenza, por grupo etário – Estados Unidos, 1999-2000

Grupo etário	Produto**	Dose	Nº de doses	Via***
6-35 meses	Apenas partícula viral	0,25 ml	1 ou 2****	IM*****
3-8 anos	Apenas partícula viral	0,50 ml	1 ou 2****	IM
9-12 anos	Apenas partícula viral	0,50 ml	1	IM
>12 anos	Vírus inteiro ou partícula	0,50 ml	1	IM

\*Contém 15 mg de A/Beijung/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2), e B/Beijung/184/93 antígenos hemaglutinina em cada 0.5 ml. Para o antígeno B/Beijung/184/93, os fabricantes dos Estados Unidos da América usarão a cepa B/Yamanashi/166/98 antigênicamente equivalente, por causa de suas propriedades de crescimento. Os fabricantes incluem Connaught Laboratories, Inc. (Fluzone ® de partículas ou inteiro);

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho  
e-mail: edson.moura@saude.gov.br

Medeva Pharma Ltd. (Fluvirin™ vacina antigênica de superfície purificada); Parkedale Pharmaceuticals, Inc. (fluogen® de partículas) e Wyeth-Ayerst, Laboratories (Flushield™ de partículas). Para mais informações a respeito do produto ligar para Connaught, (800) 822-24; Medeva, (800) 234-5535;; Parkedale, (888) 358-6436; or Wyeth-Ayerst, (800) 358-7443.

\*\*Por causa do seus potenciais diminuídos para causar reações febris, apenas as vacinas de partículas de vírus devem ser usadas em crianças. Elas podem ser denominadas como “partículas”, “subvirais”, ou vacina de “antígeno de superfície purificada”. A imunogenicidade e efeitos colaterais da vacinas de partículas e de vírus inteiro são similares entre os adultos quando as vacinas são administradas na dose recomendada.

\*\*\* Para adultos e crianças maiores, o local recomendado para vacinação é o músculo deltóide. O local preferido para crianças menores é a face anterolateral da coxa.

\*\*\*\* Duas doses administradas ao menos com um mês de intervalo são recomendadas para crianças <9 anos de idade que estão recebendo a vacina contra influenza pela primeira vez.

\*\*\*\*\* Intramuscular.

Tabela 2. Dose diária recomendada para o tratamento e profilaxia com amantadine e rimantadine

Agente antiviral	Grupo Etário			
	1-9 anos	10-13 anos	14-64 anos	>=65 anos
Amantadine*				
Tratamento	5 mg/kg/dia até 150 mg** divididas em duas doses	100 mg duas vezes diariamente***	100 mg duas vezes diariamente	<=100 mg/dia
Profilaxia	5 mg/kg/dia até 150 mg** divididas em duas doses	100 mg duas vezes diariamente***	100 mg duas vezes diariamente	<=100 mg/dia
Rimantadine*****				
Tratamento	NA	NA	100 mg duas vezes	100 ou 200*****

			diariamente	mg/dia
Profilaxia	5 mg/kg/dia até 150 mg** divididas em duas doses	100 mg duas vezes diariamente***	100 mg duas vezes diariamente	100 ou 200***** mg/dia

NOTA: Os fabricantes de amantadine incluem Endo Pharmaceuticals (Symetrel ® - Tabletes e Xarope); Ivamed and Rosemont (Amantadine HCL – cápsulas); e Alharma, Copley Pharmaceutical, HiTech Pharma, Mikart, Morton Grove, e Pharmaceutical Associates (Amantadine HCL – xarope). Rimantadine é fabricada por Forest Laboratories (Flumadine ® - Tabletes e xarope).

\* A bula do medicamento deve ser consultada para as doses recomendadas para administração de amantadine a pessoas com clearance de creatinina  $\leq 50$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

\*\* 5 mg/kg de amantadine ou rimantadine em xarope = 1 tsp/22 lbs.

\*\*\* Crianças  $\geq 10$  anos de idade com peso  $< 40$  kg devem receber amantadine ou rimantadine na dose de 5 mg/kg/dia.

\*\*\*\* A redução da dose para 100 mg/dia de rimantadine é recomendada para pessoas que têm disfunção hepática severa ou aquelas com clearance de creatinina  $\leq 10$  ml/min. Outras pessoas com disfunção hepática ou renal menos severa tomando 100 mg/dia de rimantadine devem ser observadas e a dose deve ser reduzida ou suspensa, se necessário.

\*\*\*\*\* Residentes mais idosos de albergues devem receber apenas 100 mg/dia de rimantadine. Uma redução na dose para 100 mg/dia deve ser considerada para todas as pessoas com idade  $\geq 65$  anos se eles apresentarem possíveis efeitos colaterais quando fizerem uso de 100 mg/dia.

**Este documento traduzido trata-se de uma contribuição da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI/CENEPI/FUNASA/MS, a todos que se dedicam às ações de imunizações.**

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)