



April 20, 2001 / Vol. 50 / No. RR-4

MMWRTM
MORBIDITY AND MORTALITY
WEEKLY REPORT

*Recommendations
and
Reports*

Prevenção e Controle da Influenza

Recomendações do Comitê Consultivo
em Práticas de Imunizações (ACIP)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Atlanta, GA 30333



Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Série **MMWR** é publicada pelo Escritório do Programa de Epidemiologia, Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), Departamento de Saúde e Serviço Social dos Estados Unidos, Atlanta, GA 30333.

CITAÇÃO SUGERIDA

Centro de Controle e Prevenção de Doenças, Prevenção e controle da influenza: recomendações do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP), MMWR 2001;50(No. RR-4):[inclusive os números de página].

Centro de Controle e Prevenção de Doença Jeffrey P. Koplan, M.D., M.P.H.
Diretor

O material deste relatório foi preparado para publicação pelo
Centro Nacional de Doenças Infecciosas James M. Hughes, M.D.
Diretor

Divisão de Doenças Virais e Rickettsiais James W. LeDuc, Ph.D.
Diretor Substituto

Programa nacional de Imunizações Walter A. Orenstein, M.D.
Diretor

Divisão de Epidemiologia e Vigilância Melinda Wharton, M.D., M.P.H.
Diretor

A produção deste relatório como uma publicação da série MMWR foi coordenada
no Escritório do Programa de Epidemiologia Stephen B. Thacker, M.D., M.Sc.
Escritório de Comunicações Científicas e de Saúde John W. Ward, M.D.

Diretor

Editor, Série MMWR

Recomendações e Relatórios Suzanne M. Hewitt, M.P.A.
Editor Gerente

C.Kay Smith-Akin, M.Ed

Editor de Projeto

Beverly J. Holland

Especialista em Informação Visual

Michele D. Renshaw

Erica R. Shaver

Especialistas em Tecnologia da Informação

Conteúdo

Introdução	1
Principais Mudanças nas Recomendações	2
A influenza e seu ônus	2
Biologia da Influenza	2
Sinais e sintomas clínicos da influenza	2
Hospitalizações e óbitos por influenza	3
Opções para o controle da influenza	5
Composição da vacina contra influenza	5
Efetividade da vacina inativada contra influenza	5
Custo-benefício da vacina contra influenza	6
Níveis de cobertura vacinal	7
Recomendações para o uso da vacina contra influenza	8
Grupo alvo para a vacinação	8
Pessoas de risco aumentado para complicações	8
Pessoas de 40-64 anos de idade	9
Pessoas que podem transmitir a influenza àquelas de alto risco	9
Suprimento de vacina contra influenza	10
Informações adicionais a respeito da vacinação	
de populações específicas	10
Mulheres gestantes	10
Pessoas infectadas pelo HIV	11
Mães que estão amamentando	12
Viajantes	12
População geral	13
Pessoas que não devem ser vacinadas	13
Período ideal para a vacinação	13
Dosagem	14
Uso da vacina inativada contra influenza entre crianças	15
Via de administração	15
Efeitos colaterais e reações adversas	15
Reações locais	15
Reações sistêmicas	15
Síndrome de Guillain-Barré	16
Administração simultânea e outras vacinas, incluindo as vacinas infantis	17
Estratégias para implementação dessas recomendações	
em Centros de Saúde	18
Centros ambulatoriais de alta complexidade	18
Centros ambulatoriais de atenção episódica ou para agudos	18
Asilos e outros centros residenciais de atenção prolongada	18
Hospitais de emergência	18
Visitas de enfermagem e outros cuidados domiciliares a pessoas de alto risco	19
Outros centros que prestam serviços a pessoas de ≥ 50 anos de idade ..	19
Trabalhadores da saúde	19
Desenvolvimentos relacionados a vacina contra influenza	19

Novas vacinas potenciais	19
Adição potencial de crianças jovens a grupos recomendados para a vacinação	20
Recomendações para uso de agentes antivirais para influenza	20
Participação do diagnóstico laboratorial	21
Indicações para uso	22
Tratamento	22
Profilaxia	23
Controle de surtos de influenza em instituições	24
Dosagem	25
Crianças	25
Pessoas com ≥ 65 anos de idade	26
Pessoas com função renal prejudicada	27
Pessoas com doença hepática	27
Pessoas com distúrbios convulsivos	29
Via de administração	29
Farmacocinética	29
Amantadine	29
Rimantadine	29
Zanamivir	30
Oseltamivir	30
Efeitos colaterais e reações adversas	30
Amantadine e Rimantadine	30
Zanamivir	31
Oseltamivir	32
Uso durante a gravidez	32
Interações com outras drogas	32
Cepas de influenza resistentes a droga antiviral	33
Fontes de informação a respeito da influenza e sua vigilância	34
Informações adicionais a respeito do controle de infecção da influenza Entre populações específicas	34
Referências	35
Exame de educação continuada	53

Lista dos Membros do Comitê Consultivo em Práticas em Imunizações, Fevereiro de 2001

CHAIRMAN

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

MEMBERS

Dennis A. Brooks, M.D., M.P.H.
Johnson Medical Center
Baltimore, Maryland
Richard D. Clover, M.D.
University of Louisville School of Medicine
Louisville, Kentucky

Paul A. Offit, M.D.
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania
Margaret B. Rennels, M.D.
University of Maryland School of
Medicine

Jaime Deseda-Tous, M.D.
University of Puerto Rico School of
Medicine
Hato Rey, Puerto Rico

Baltimore, Maryland
Natalie J. Smith, M.D., M.P.H.
California Department of Health Services
Berkeley, California

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

Lucy S. Tompkins, M.D., Ph.D.
Stanford University Medical Center
Stanford, California

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

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

Lansing, Michigan
Myron J. Levin, M.D.
University of Colorado School of
Medicine
Denver, Colorado

EX-OFFICIO MEMBERS

James E. Cheek, M.D., M.P.H.
Indian Health Service
Albuquerque, New Mexico

Karen Midthun, M.D.
Food and Drug Administration
Bethesda, Maryland
T. Randolph Graydon
Health Care Financing Administration
Baltimore, Maryland

Benedict M. Didiega, M.D., Col.
Department of Defense
Falls Church, Virginia

Martin G. Myers, M.D.
National Vaccine Program Office
Atlanta, Georgia

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

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

Carole Heilman, M.D.
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Lista dos Membros do Comitê Consultivo em Práticas em Imunizações, Fevereiro de 2001

LIAISON REPRESENTATIVES

American Academy of Family Physicians Martin Mahoney, M.D., Ph.D. Clarence, New York	Canadian National Advisory Committee on Immunization Victor Marchessault, M.D. Cumberland, Ontario, Canada
Richard Zimmerman, M.D. Pittsburgh, Pennsylvania	
American Academy of Pediatrics Larry Pickering, M.D. Atlanta, GA	Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Jane D. Siegel, M.D. Dallas, Texas
Jon Abramson, M.D. Winston-Salem, North Carolina	
American Association of Health Plans Eric K. France, M.D. Denver, Colorado	Infectious Diseases Society of America Samuel L. Katz, M.D. Durham, North Carolina
American College of Obstetricians and Gynecologists Stanley A. Gall, M.D. Louisville, Kentucky	London Department of Health David M. Salisbury, M.D. London, United Kingdom
American College of Physicians Kathleen M. Neuzil, M.D., M.P.H. Seattle, WA	National Immunization Council and Child Health Program, Mexico Jose Ignacio Santos, M.D. Mexico City, Mexico
American Hospital Association William Schaffner, M.D. Nashville, Tennessee	National Medical Association Rudolph E. Jackson, M.D. Atlanta, Georgia
American Medical Association H. David Wilson, M.D. Grand Forks, North Dakota	National Vaccine Advisory Committee Georges Peter, M.D. Providence, Rhode Island
Association of Teachers of Preventive Medicine W. Paul McKinney, M.D. Louisville, Kentucky	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America Barbara J. Howe, M.D. Collegeville, Pennsylvania

Membros do Grupo de Trabalho de Influenza Comitê Consultivo em Práticas em Imunizações (ACIP)

Bonnie M. Word, M.D., Chairman
Richard D. Clover, M.D.
T. Randolph Graydon
Charles M. Helms, M.D., Ph.D.
Martin G. Myers, M.D.
Kristin Lee Nichol, M.D., M.P.H.
Margaret B. Rennels, M.D.
Natalie J. Smith, M.D.
ACIP

Jon Abramson, M.D.
American Academy of Pediatrics

Eric K. France, M.D.
American Association of Health Plans

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

Roland A. Levandowski, M.D.
Peter A. Patriarca, M.D.
Food and Drug Administration

Kathleen M. Neuzil, M.D., M.P.H.
American College of Physicians

Fred Ruben, M.D.
Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

William Schaffner, M.D.
American Hospital Association

Mack Sewell, M.D., M.P.H.
New Mexico Department of Health

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.
James A. Singleton, M.S.
Marika Iwane, Ph.D., M.P.H.
Centers for Disease Control and Prevention

Os seguintes membros da equipe do CDC prepararam este relatório:

Carolyn B. Bridges, M.D.
Keiji Fukuda, M.D., M.P.H.
Nancy J. Cox, Ph.D.

Division of Viral and Rickettsial Diseases
National Center for Infectious Diseases

James A. Singleton, M.S.
Division of Epidemiology and Surveillance
National Immunization Program

Prevenção e Controle da Influenza

Recomendações do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP)

Sumário

Este relatório atualiza as recomendações de 2000 do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP) sobre o uso da vacina contra influenza e agentes antivirais (MMWR 2000;49[No. RR-3]:1-38). As recomendações de 2001 incluem informações novas ou atualizadas a respeito a) do custo-benefício da vacinação contra influenza; b) do suprimento de vacina contra influenza; c) das drogas antivirais inibidoras da neuraminidase; d) das cepas virais do influenza para 2001-2002, as quais são A/Moscow/10/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1)e, and B/Sichuan/379/99; e e) da extensão do período para vacinação durante o mês de novembro. Um link a este relatório e outras informações a respeito da influenza pode ser acessado na Internet para o Departamento de Influenza, Divisão de Doenças Virais e Rickettsiais, Centro Nacional de Doenças Infecciosas, CDC em <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluvirus.htm>

INTRODUÇÃO

As epidemias de influenza tipicamente ocorrem durante os meses de inverno e são responsáveis por uma média de aproximadamente 20.000 óbitos por ano nos Estados Unidos (1,2). Os vírus da influenza também podem causar pandemias, durante as quais a taxa de morbidade e mortalidade devido a complicações relacionadas a influenza pode aumentar dramaticamente no mundo inteiro. Os vírus da influenza causam doença entre todos os grupos etários (3-5). As taxas de infecção são mais altas entre crianças com ≥ 65 anos e pessoas de qualquer idade que tiverem condições médicas que os colocam sob risco aumentado para complicações da influenza (3,6-8).

A vacinação contra influenza é o método primário para prevenção da influenza e suas complicações graves. Neste relatório do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações (ACIP), os grupos alvos primários recomendados para vacinação anual são a) grupos que estejam sob risco aumentado para complicações relacionadas a influenza (por exemplo, pessoas de ≥ 65 anos e pessoas de qualquer idade com determinadas condições crônicas de saúde); b) o grupo etário de 50-64 anos porque este grupo tem uma prevalência elevada de certas condições crônicas de saúde; e c) pessoas que residem com ou prestem assistência a pessoas de alto risco (por exemplo, trabalhadores de centros de saúde e membros domiciliares que tenham contato freqüente com pessoas sob alto risco e possam transmitir infecções pelo vírus da influenza a essas pessoas sob alto risco). A vacinação está associada com reduções da doença respiratória relacionada a influenza e visitas médicas entre todos os grupos etários, hospitalização e óbito entre pessoas sob alto risco, otites médicas entre crianças, e faltas ao trabalho entre adultos (9-18). Embora os níveis de vacinação tenham aumentado substancialmente, melhorias maiores nos níveis de cobertura vacinal são necessárias, particularmente entre pessoas sob alto risco < 65 anos. O ACIP

recomenda o uso de estratégias para melhorar os níveis de cobertura, incluindo o uso de sistemas de lembrete/revocação e programas de pronto atendimento (19,20).

Embora a vacinação contra influenza permaneça o ponto principal para o controle e tratamento da influenza, é também apresentada a informação atualizada sobre as medicações virais porque esses agentes são adjuvantes à vacina.

Principais Mudanças nas Recomendações:

- Informação a respeito do custo-benefício da vacinação contra influenza foi adicionada.
- Informação a respeito do suprimento de vacina contra influenza foi adicionada.
- Informação a respeito das drogas antivirais inibidoras da neuraminidase foi atualizada.
- As cepas virais da vacina trivalente 2001-2002 são A/Moscow/10/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1), and B/Sichuan/379/99.
- O período ideal recomendado para a vacinação individual é outubro-novembro.

Influenza e seu Ônus

Biologia da Influenza

O influenza A e B são dois tipos de vírus influenza que causam doença epidêmica no homem (21). Os vírus influenza A são mais categorizados em subtipos com base em dois antígenos de superfície: hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Os vírus influenza B não são classificados em subtipos. Desde 1977, os vírus influenza A (H1N2), os vírus influenza B tem estado em circulação global. Os vírus influenza A e B são ainda separados em grupos com base nas características antigênicas. Novas variantes de vírus influenza resultam de freqüentes mudanças antigênicas resultante do ponto de mutações que ocorrem durante a replicação viral. Os vírus influenza passa por flutuações antigênicas menos rapidamente que os vírus influenza A.

A imunidade de uma pessoa aos antígenos de superfície, especialmente hemaglutinina, reduz a probabilidade de infecção e gravidade da doença se a infecção ocorrer (22). Os anticorpos contra um tipo ou subtipo de vírus influenza confere ou não proteção limitada contra um outro tipo ou subtipo de vírus influenza. Além disso, o anticorpo para uma variante antigênica de vírus influenza pode não proteger contra uma nova variante antigênica do mesmo tipo ou subtipo (23). O desenvolvimento freqüente de variantes antigênicas para flutuação antigênica é a base virológica para epidemia sazonal e a razão para a incorporação de uma ou mais novas cepas na vacina contra influenza a cada ano.

Sinais e Sintomas Clínicos da Influenza

Os vírus influenza são disseminados de pessoa-a-pessoa principalmente através de tosse e espirros de pessoas infectadas (21). O período de incubação para influenza é de 1-14 dias, com uma média de 2 dias (24). As pessoas podem ser infecciosas a partir do dia anterior ao início dos sintomas até aproximadamente 5 dias após o início da doença, as crianças podem ser infecciosas por um longo período.

A doença influenza não complicada é caracterizada pelo início abrupto de sinais e sintomas constitucionais e respiratórios (febre, mialgia, cefaléia, mal estar intenso, tosse não produtiva, dor no orofaringe e rinite) (25). A doença respiratória causada pela influenza é difícil de ser distinguida da doença causada por outros patógenos respiratórios com base apenas nos sintomas (ver seção Participação do Diagnóstico Laboratorial). A sensibilidade e especificidade de definições clínicas relatadas para doenças semelhantes a influenza que incluem febre e tosse variaram de 63% a 78% e 55% a 71% respectivamente, comparada com a cultura viral (26,27). A sensibilidade e o valor preditivo das definições clínicas podem variar, dependendo do grau de co-circulação de outros patógenos respiratórios e o nível de atividade da influenza (28).

A doença influenza tipicamente cura após vários dias para a maioria das pessoas, entretanto a tosse e o mal estar podem persistir por ≥ 2 semanas. Em algumas pessoas, a influenza pode se exacerbar obscurecendo condições médicas (por exemplo, doença cardíaca ou pulmonar), levar a pneumonia bacteriana secundária ou pneumonia viral primária por influenza (29). A infecção por influenza também tem sido associada com encefalopatia, mielite transversa, síndrome de Reye, miosite, miocardite e pericardite (29).

Hospitalizações e Óbitos por Influenza

Os riscos para complicações, hospitalizações e mortes por influenza são mais altos entre pessoas com ≥ 65 anos de idade, crianças muito jovens e pessoas de qualquer idade com determinadas condições obscuras de saúde que entre crianças maiores saudáveis e adultos jovens (1,30-33). As taxas estimadas de hospitalizações associadas a influenza têm variado substancialmente por grupo etário em estudos realizados durante as diferentes epidemias de influenza (Tabela 1).

Entre as crianças de 0-4 anos, a taxa de hospitalização tem variado de aproximadamente 500/100.000 habitantes para aqueles com condições de alto risco (34,35). Dentro do grupo etário de 0-4 anos, as taxas de hospitalização são mais altas entre crianças de 0-1 ano e são comparáveis às taxas encontradas entre as pessoas ≥ 65 anos (36,37) (Tabela 1).

Durante a epidemia de influenza de 1969-70 até 1994-1995, o número geral estimado de hospitalizações associadas a influenza nos Estados Unidos tem variado de aproximadamente 16.000 a 220.000/epidemia. Uma média de aproximadamente 114.000 excessos de hospitalizações relacionadas a influenza ocorreram por ano, com 57% de todas as hospitalizações ocorrendo entre pessoas < 65 anos. Desde a pandemia de 1968 pelo vírus influenza A (H3N2), os maiores números de hospitalizações associadas a influenza têm ocorrido durante as epidemias causadas pelo tipo A (H3N2), com uma média estimada de 142.000 hospitalizações associadas a influenza por ano (38).

Durante as epidemias de influenza, os óbitos relacionados a influenza podem resultar de pneumonia como também de exacerbações de condições cardiopulmonares e outras doenças crônicas. Em estudos de epidemias por influenza que ocorreram de 1972-1973 até 1994-1995, o excesso de óbitos (ou seja, o número de óbitos relacionados a influenza acima da linha projetada de óbitos esperados) ocorreram durante 19 das 23 epidemias de influenza (39).

(Departamento de Influenza, Divisão de Doenças Virais e Rickettsiais [DVRD], Centro Nacional de Doenças Infecciosas [NCID], CDC, dados não publicados, 1998). Os adultos de mais idade atualmente contribuem para >90% dos óbitos atribuídos a pneumonia e influenza (40). De 1972-1973 até 1994-1995, >20.000 óbitos associados a influenza foram estimados para acontecer durante cada das 11 diferentes epidemias dos Estados Unidos e >40.000 óbitos associados a influenza foram estimadas para cada 6 dessas 11 epidemias (39) (Departamento de Influenza, DVRD, NCIS, CDC, dados não publicados, 1998). Nos Estados Unidos, os óbitos por pneumonia e influenza podem estar aumentando em parte porque o número de pessoas idosas está aumentando (41).

TABELA 1. Taxas estimadas de hospitalizações associadas a influenza por grupo etário e grupo de risco selecionado para o estudo

Anos de estudo	População	Grupo Etário	Hospitalizações/100 .000 pessoas de alto risco	Hospitalizações/100 .000 pessoas não de alto risco
1973-1993 ^{†§}	Tennessee	0-11 meses	1.900	496-1.038 ^{¶¶}
1973-1993 ^{§§}	Medicaid	1-2 anos	800	186
		3-4 anos	320	86
		5-14 anos	92	41
1992-1997 ^{††§§}	Duas Organizações de Manutenção da Saúde	0-23 meses		144-187
		2-4 anos		0-25
		5-17 anos		8-12
1968-1969, ^{¶¶¶}	Organização de	15-44	56-110	23-25
1970-1971,	Manutenção da	46-64 anos	392-635	13-23
1972-1973	Saúde	≥65 anos	399-518	-
1969-1995 ^{†††}	Dados Nacionais de Alta Hospitalar	<65 anos	..§§§	20-42 ^{§§§¶¶¶}
		≥65 anos	-	125-228 ^{¶¶¶}

* As taxas foram estimadas em anos e populações com baixas taxas de vacinação. As taxas de hospitalização eram esperadas menores com o aumento da taxa de vacinação. A vacinação pode ser esperada para reduzir as hospitalizações relacionadas a influenza em 30%-70% entre pessoas idosas e provavelmente mesmo em percentagens mais altas entre grupos etários mais jovens quando a vacina e as cepas circulantes da influenza são antígenicamente similares

† Fonte: Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Efeito da influenza sobre as hospitalizações, visitas de pacientes ambulatoriais e cursos de antibióticos em crianças. *New Engl J. Med* 2000;342:225-31.

§ Os resultados foram para condições cardíaca e pulmonar agudas.

¶ A baixa estimativa é para crianças de 6-11 meses, e a estimativa alta é para crianças de 0-5 meses.

** Fonte: Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Ônus da influenza em crianças com asma e outras condições médicas crônicas. *J. Pediatr* 2000;137:856-64.

†† Fonte: Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza e as taxas de hospitalização para doença respiratória entre crianças menores de 1 ano e crianças jovens. *New Engl J Med* 2000;342:232-9.

§ Os resultados foram para condições pulmonares agudas. As taxas de hospitalização atribuíveis a influenza para crianças de alto risco não foram incluídas neste estudo.

¶¶ Fonte: Barker WH, Mullooly JP. Impacto da epidemia de influenza tipo A em uma população adulta definida. *Am J. Epidemiol* 1980;112:798-811.

¶¶¶ Os resultados foram limitados a hospitalizações nas quais a pneumonia ou influenza estava listada como a primeira condição nos registros de alta (Simosen) ou incluídas em qualquer local da lista de diagnósticos de alta (Karker).

††† Fonte: Simosen L, Fukuda, K, Shconberger LB, Cox NJ. Impacto das epidemias de influenza sobre as hospitalizações. *J. Infect Dis* 2000;181:831-7.

§§§ As pessoas de alto risco e não de alto risco estão combinadas.

¶¶¶ A baixa estimativa é a média durante as temporadas de predominância do influenza A(H1N1) ou B, e a estimativa alta é a média durante a época de predominância do A (H3N2).

Opções para o Controle da Influenza

Nos Estados Unidos, a principal opção para a redução do impacto da influenza é a imunoprofilaxia com vacina inativada (ou seja, vírus morto) (ver Recomendações para o Uso da Vacina contra Influenza). A vacinação de pessoas sob alto risco para complicações antes do inverno a cada ano é o meio mais efetivo para redução do impacto da influenza. A cobertura vacinal pode ser aumentada pela administração da vacina a pessoas durante hospitalizações ou visitas aos centros de saúde antes do inverno, consultas especiais a consultórios ou clínicas. Quando a vacina e a cepa epidêmica são bem pareadas, o alcance de taxas de vacinação aumentadas entre pessoas que vivem em ambientes fechados (por exemplo, asilos e outros centros de cuidados a crônicos) e entre a equipe pode reduzir o risco para surtos pela indução da imunidade de rebanho (14). A vacinação de trabalhadores da saúde e outras pessoas em contato íntimo com pessoas de grupos de alto risco pode também reduzir a transmissão de influenza e subsequentes complicações relacionadas a influenza.

O uso de drogas antivirais influenza-específicas para quimioprofilaxia ou tratamento da influenza é um importante adjuvante à vacina (ver Recomendações para o Uso de Agentes Antivirais para Influenza). Entretanto, as medicações antivirais não são substitutas da vacinação.

Composição da Vacina contra Influenza

A vacina contra influenza contém três cepas (ou seja, dois tipo A e um tipo B), representando os vírus da influenza que provavelmente circularão nos Estados Unidos no próximo inverno. A vacina é feita de vírus cultivado em ovo, altamente purificado que se torna não infeccioso (ou seja, inativado) (42). As preparações de antígeno de superfície purificado e subvírus estão disponíveis. Considerando que os vírus da vacina são inicialmente cultivados em ovos embrionados de galinha, a vacina pode conter pequenas quantidades de proteína residual de ovo. A vacina contra influenza distribuída nos Estados Unidos pode também conter timerosal, um composto mercurial, como preservativo (43). Os processos de fabricação diferem entre os fabricantes. Certos fabricantes podem usar compostos adicionais para inativar o vírus da influenza, e eles podem usar um antibiótico para prevenir contaminação bacteriana. As bulas devem ser consultadas para informações adicionais.

A vacina trivalente contra influenza preparada para a temporada de 2001-2002 incluirá antígenos similares aos A/Moscow/10/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1), e B/Sichuan/379/99. Para o antígeno semelhante ao A/Moscow/10/99 (H3N2), os fabricantes usarão o vírus antigenicamente equivalente A/Panama/2007/99 (H3N2); e para o antígeno semelhante ao B/Sichuan/379/99, eles usarão um dos vírus antigenicamente equivalentes B/Johannesburg/5/99, B/Victoria/504/2000, ou B/Guangdong/120/2000. Esses vírus serão usados considerando suas propriedades de crescimento e porque eles são representativos dos vírus A (H3N2) e B atualmente circulantes.

Efetividade da Vacina Inativada contra Influenza

A efetividade da vacina contra influenza depende principalmente da idade e imunocompetência do receptor da vacina e do grau de similaridade entre os vírus

contidos na vacina e aqueles em circulação. A maioria das crianças e adultos jovens vacinados desenvolvem altos títulos pós vacinação de anticorpo inibidores da hemaglutinação (44,45). Esses títulos de anticorpos são protetores contra a doença causada pelas cepas similares àquelas da vacina (45-47). Quando a vacina e os vírus circulantes são antigenicamente similares, a vacina contra influenza previne a doença influenza em aproximadamente 70%-90% das pessoas saudáveis com idade <65 anos (48). A vacinação de adultos saudáveis também tem resultado na diminuição do absenteísmo ao trabalho e diminuição no uso dos recursos de atenção a saúde, incluindo o uso de antibióticos, quando a vacina e os vírus circulantes são bem pareados (10-13,49,50). Outros estudos sugerem que o uso da vacina trivalente inativada contra influenza diminui a incidência de otite média associada a influenza e o uso de antibióticos entre as crianças (17,18).

As pessoas de idade avançada e as pessoas portadoras de certas doenças crônicas podem desenvolver títulos de anticorpo pós vacinal mais baixos que os adultos jovens saudáveis e assim podem permanecer suscetíveis a infecção do trato respiratório superior relacionada a influenza. (51-53).Entretanto, entre essas pessoas, a vacina pode ser efetiva na prevenção de complicações secundárias e redução do risco para hospitalização e óbito relacionada a influenza (14-16). Entre as pessoas de idade avançada que moram fora de albergues ou centros de cuidados de crônicos similares, a vacina contra influenza é 30%-70% efetiva na prevenção de hospitalização devido a pneumonia e influenza (16,54). Entre os idosos que residem em asilos, a vacina contra influenza é mais efetiva na prevenção da doença grave, complicações secundárias e óbitos. Entre esta população, a vacina pode ser 50%-60% efetiva na prevenção da hospitalização ou pneumonia e 80% efetiva na prevenção de óbitos, ainda que a efetividade na prevenção da doença influenza com frequência varie de 30% a 40% (55,56)

Custo-Benefício da Vacina contra Influenza

A vacinação contra influenza pode reduzir os custos de atenção a saúde e perdas de produtividade associadas com a influenza como doença. Estudos econômicos da vacinação contra influenza de pessoas com ≥ 65 anos de idade realizados nos Estados Unidos têm encontrado economias sociais gerais de forma e substanciais reduções na hospitalização e óbito (16,54,57). Os estudos de adultos com idade <65 anos têm mostrado que a vacinação pode reduzir custos médicos diretos e custos indiretos de absenteísmo ao trabalho (9,11-13,49). Reduções de 34%-44% em visitas a médicos, 32%-45% em perdas de dias de trabalho (11,13), e 25% no uso de antibiótico têm sido relatadas (13). Uma meta-análise de custo-efetividade estimou um custo de aproximadamente \$60-\$4.000/ doença evitada entre pessoas saudáveis de 18-64 anos de idade, dependendo do custo da vacinação, a taxa de ataque da influenza, e a efetividade da vacina contra a doença semelhante a influenza (49). Um outro modelo econômico de custo-benefício estimou uma média anual de economia de \$13.66/pessoa vacinada (58). Em um segundo estudo, 78% de todos os custos evitados foram o de perda de produtividade no trabalho, enquanto que o primeiro estudo não incluiu a perda de produtividade devido a doença influenza. Estudos econômicos especificamente avaliando o custo-benefício da vacinação de pessoas de 50-64 anos de idade não estão disponíveis, e o número de estudos que examinam as economias da

vacinação rotineira de crianças são limitados (**9,59,60**). Entretanto, em um estudo que incluiu todos os grupos etários, o custo-utilidade melhorou com o aumento da idade e entre aqueles com moléstias crônicas (**9**). Entre as pessoas idade (65 anos, a vacinação resultou em um lucro econômico por qualidade-ajustada-de-vida-anual (QAVA) ganha e resultou em custos de \$23-\$256/QAVA entre os grupos etários mais jovens. Estudos adicionais de custo-benefício relativo e custo-utilidade da vacinação contra influenza entre crianças e adultos com <65 anos são necessários e devem ser destinados para calcular as variações ano-a-ano nas taxas de ataque da influenza, gravidade da doença, e eficácia da vacina quando em avaliação os custos a longo prazo e os benefícios da vacinação anual.

Níveis de Cobertura Vacinal

Entre as pessoas com idade ≥ 65 anos, os níveis de vacinação contra influenza aumentaram de 33% em 1989 (**61**) a 63% em 1997 e 1998 (**62**), superando a meta de População Saudável 2000 de 60% (**63**). Embora a cobertura vacinal contra influenza tenha aumentado durante 1997 entre as populações, negra, hispânica e branca, os níveis de vacinação entre pretos e hispânicos continuam atrás daqueles entre os brancos (**62,64**). Em 1998, a taxa de vacinação contra influenza entre pessoas com idade ≥ 65 anos foi 66% entre não hispânicos brancos, 46% entre os pretos não hispânicos, e 50% entre os hispânicos (**62**).

As possíveis razões para o aumento nos níveis de vacinação contra influenza entre pessoas com idade ≥ 65 anos até 1997 inclui maior aceitação dos serviços médicos preventivos pelos médicos, aumento da distribuição de administração da vacina pelos serviços de saúde e fontes outras além dos médicos, novas informações a respeito da efetividade, custo-benefício e segurança da vacina contra influenza e o início do reembolso Medicare pela vacinação contra influenza em 1993 (**9,15,16,55,56,65,66**). O monitoramento contínuo é necessário para determinar se a cobertura vacinal entre as pessoas com idade ≥ 65 anos tem alcançado um pico ou platô. O objetivo População Saudável 2010 é alcançar a cobertura vacinal de 90% das pessoas com idade ≥ 65 anos (**67**).

Em 1997 e 1998, as estimativas de taxa de vacinação entre os residentes em asilos foram 64%-82% e 83%, respectivamente (**68-69**). A meta População Saudável 2010 é alcançar a vacinação influenza de 90% dos residentes em asilos, um aumento da meta População Saudável 2000 de 80% (**63,67**).

Em 1998, a taxa geral de vacinação para adultos de 18-64 anos com condições de alto risco foi 31%, próxima da meta População Saudável 2000 de 60% (**62,63**). Entre as pessoas de 50-64 anos de idade, 43% daqueles com condições médicas crônicas e 29% daqueles sem moléstias crônicas receberam a vacina contra influenza. Apenas 23% dos adultos com menos de 50 anos com condições de alto risco foram vacinados (Programa Nacional de Imunizações [NIP], CDC, dados não publicados, 2000).

As taxas de vacinação relatadas em crianças de alto risco são baixas. Um estudo realizado entre pacientes em organizações de manutenção da saúde encontrou taxas de vacinação contra influenza variando de 9% a 10% entre crianças asmáticas (**70**), e uma taxa de 25% foi encontrada entre crianças com asma grave-a-moderada que freqüentam uma clínica de alergia e imunologia (**71**). O aumento

da cobertura vacinal entre pessoas que têm condições de alto risco e <65 anos de idade, incluindo crianças de alto risco, é a prioridade maior para a expansão do uso da vacina contra influenza.

A vacinação anual é recomendada para os trabalhadores da saúde. Não obstante, o Inquérito Nacional de Saúde por Entrevista encontrou taxas de vacinação de apenas 34% e 37% entre os trabalhadores da saúde nos inquéritos de 1997 e 1998, respectivamente (72;NIP, CDC, dados não publicados, 2001). A vacinação dos trabalhadores da saúde tem sido associada com o reduzido absenteísmo ao trabalho (**10**) e poucos óbitos entre os pacientes de asilos (**73,74**).

A informação disponível a respeito do uso da vacina contra influenza entre mulheres gestantes é limitada. Entre mulheres de 18-44 anos sem diabetes que responderam ao Inquérito de Vigilância de Fator de Risco Comportamental de 1999, aquelas que referiram que estavam grávidas foram menos prováveis de referir a vacinação contra influenza nos últimos 12 meses (9,6%) que aquelas não gestantes (15,7%). A cobertura vacinal entre mulheres gestantes não mudou significativamente durante 1997-1999, ao passo que a cobertura entre mulheres não grávidas aumentou de 14,4% em 1997. Embora não diretamente mensurando a vacinação contra influenza entre as mulheres que haviam ultrapassado o segundo trimestre da gestação durante o inverno, esses dados indicam baixa concordância com as recomendações ACIP para mulheres gestantes (**75**). Em um estudo de aceitação da vacina contra influenza por mulheres gestantes, 71% das quais foi oferecida a vacina, optaram por serem vacinadas (**76**). Entretanto, um inquérito de 1999 de obstetras e ginecologistas determinou que apenas 39% prescreveu a vacina contra influenza a pacientes obstetras embora 86% concordam que as mulheres gestantes sob risco para morbidade e mortalidade relacionada a influenza tenha aumentado nos dois últimos trimestres (**77**).

RECOMENDAÇÕES PARA O USO DA VACINA CONTRA INFLUENZA

A vacina contra influenza é altamente recomendada para qualquer pessoa de idade >6 meses que – devido a idade ou condições médicas obscuras – esteja sob risco aumentado para complicações da influenza. Além disso, os trabalhadores da saúde e outros indivíduos (incluindo membros domiciliares) em contato íntimo com pessoas sob alto risco devem ser vacinadas para diminuir o risco de transmissão da influenza a pessoas sob alto risco. A vacina contra influenza também pode ser administrada a qualquer pessoas com idade >6 meses para reduzir a chance de se tornar infectada pelo vírus da influenza.

Grupo Alvo para a Vacinação

Pessoas sob Risco Aumentado para Complicações

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

- Pessoas com idade >65 anos;
- Residentes de asilos e outros centros de cuidados a crônicos que moram com pessoas de qualquer idade que têm condições médicas crônicas;
- Adultos e crianças que têm distúrbios crônicos dos sistemas pulmonar ou

cardiovascular, incluindo asma;

- Adultos e crianças que têm necessitado de seguimento médico regular ou hospitalização durante o ano precedente devido a doenças metabólicas crônicas (incluindo diabetes mellitus), disfunção renal, hemoglobinopatias ou imunossupressão [incluindo imunossupressão causada por medicações ou por vírus da imunodeficiência humana – HIV];
- Crianças e adolescentes (6 meses – 18 anos) que estão recebendo terapia com aspirina a longo prazo e, desta forma, possam estar sob risco para o desenvolvimento da síndrome de Reye após a infecção por influenza; e
- Mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre de gestação durante o inverno.

Aproximadamente 35 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm idade ≥ 65 anos; um adicional de 10-13 milhões de adultos de 50-64 anos, 15-18 milhões de adultos com 18-49 anos, e 8 milhões de crianças de 6 meses-17 anos têm (1 condição médica associada com risco aumentado para complicações relacionadas a influenza (NIP, CDC, dados não publicados, 2000).

Pessoas de 50-64 Anos de Idade

A vacinação é recomendada para pessoas de 50-64 anos porque este grupo tem uma prevalência aumentada de pessoas com condições de alto risco. Aproximadamente 41 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm 50-64 anos, e 10-13 milhões (24%-32%) têm ≥ 1 condições médicas de alto risco (NIP, CDC, dados não publicados, 2000). A vacina contra influenza tem sido recomendada para este grupo etário inteiro para erguer as baixas taxas de vacinação entre pessoas neste grupo etário com condições de alto risco. As estratégias baseadas na idade têm obtido mais êxito no aumento da cobertura vacinal que as estratégias de seleção de pacientes baseadas em condições médicas. As pessoas de 50-64 anos de idade sem condições de alto risco também são beneficiadas pela vacinação na forma de taxas diminuídas da influenza doença, diminuição do absenteísmo ao trabalho (**10-13**). Ainda mais, 50 anos é uma idade que inicia outros serviços preventivos e quando a avaliação de rotina da vacinação e outros serviços preventivos têm sido recomendada (**78,79**).

Pessoas Que Podem Transmitir Influenza Àqueles sob Alto risco

As pessoas que são clinicamente ou subclínicamente infectadas podem transmitir o vírus da influenza a pessoas de alto risco para complicações da influenza. A diminuição da transmissão da influenza de prestadores de assistência a pessoas de alto risco pode reduzir os óbitos relacionados a influenza entre pessoas de alto risco. Evidência de dois estudos indica que a vacinação de trabalhadores da saúde está associada com diminuição dos óbitos entre pacientes de asilos (73,74). A vacinação dos trabalhadores da saúde e outros em contato íntimo com pessoas de alto risco, incluindo membros domiciliares, é recomendada. Os seguintes grupos devem ser vacinados:

- Médicos, enfermeiros, e outras pessoas de locais hospitalares ou ambulatoriais, incluindo trabalhadores de atendimento emergencial;

- Empregados de asilos e centros de cuidados de crônicos que têm contato com pacientes ou residentes;
- Empregados de assistência domiciliar e outras residências para pessoas de grupos de alto risco;
- Pessoas que cuidam de pessoas de grupos de alto risco; e
- Membros domiciliares (incluindo crianças) de pessoas de grupos de alto risco

Suprimento da Vacina contra Influenza

Em 2000, as dificuldades de cultivo e processamento da cepa vacinal do influenza A (H3N2) e outros problemas de fabricação resultaram em retardas substanciais na distribuição da vacina contra influenza 2000-2001 (**80**). Em outubro de 2000, o ACIP recomendou que as pessoas de risco maior para complicações relacionadas a influenza (ou seja, pessoas com idade ≥ 65 anos e aquelas < 65 anos com condições médicas de alto risco) e os trabalhadores da saúde recebam a vacina primeiro. O ACIP também recomendou que esforços especiais sejam feitos para vacinar todas as pessoas de 50-64 anos, iniciando em dezembro, e continuando a vacinar os grupos de alto risco durante o mês de dezembro e posteriormente (**81**). A possibilidade futura de retardas na distribuição da vacina contra influenza ou escassez de vacina permanece. Os passos para lidar com essas situações incluem a identificação e implementação de meios de fortalecimento do suprimento da vacina contra influenza, melhoria do direcionamento da distribuição da vacina para grupos de alto risco, e maior estimulação da administração da vacina durante o inverno.

Informações Adicionais a Respeito da Vacinação de Populações Específicas

Mulheres Gestantes

O excesso de óbitos associados a influenza entre mulheres gestantes foi documentado durante a pandemia de 1918-1919 e 1957-1958 (**82-85**). As notificações de caso e os estudos limitados também sugerem que a gestação pode aumentar o risco para complicações médicas graves da influenza como resultado do aumento do débito cardíaco, hipervolemia, e aumento do consumo de oxigênio; diminuição da capacidade pulmonar; e mudanças na função imunológica (**86-89**). Um estudo de impacto da influenza durante 17 invernos interpandêmicos demonstrou que o risco relativo de hospitalização para condições cardio-respiratórias seletas entre mulheres gestantes registradas no Medicaid aumentou de 1,4 durante as semanas 14-20 de gestação para 4,7 durante as semanas 37-42 em comparação com mulheres que estavam 1-6 meses pós-parto (**90**). As mulheres no terceiro trimestre de gestação foram hospitalizadas a uma taxa (ou seja, 250/100.000 mulheres gestantes) comparável com aquela de mulheres não grávidas que tinham condições médicas de alto risco. Usando os dados deste estudo, os pesquisadores estimaram que uma média de 1-2 hospitalizações poderiam ser prevenidas para cada 1.000 mulheres gestantes vacinadas. As mulheres que estarão além do primeiro trimestre de gestação (> 14 semanas de gestação) durante o inverno devem ser vacinadas. As mulheres gestantes que tiverem condições médicas que aumentem seus riscos para complicações pela influenza devem ser vacinadas antes

do inverno, independente do estágio de gestação.

Considerando que a vacina contra influenza atualmente disponível é uma vacina inativada, os especialistas consideram a vacinação contra influenza segura durante qualquer estágio da gestação. Um estudo de vacinação contra influenza de >2.000 gestantes não demonstrou evento adverso fetal associado com a vacina contra influenza (91). Entretanto, dados adicionais são necessários para confirmar a segurança da vacinação durante a gestação. Alguns especialistas preferem administrar a vacina contra influenza durante o segundo trimestre para evitar uma associação coincidente com aborto espontâneo, o que é comum no primeiro trimestre, e porque as exposições à vacinas tradicionalmente têm sido evitadas durante o primeiro trimestre.

A vacina contra influenza distribuída nos Estados Unidos contém timerosal, um composto mercurial, como preservativo. Este preservativo tem sido usado em vacinas nos Estados Unidos desde a década de '30. Nenhum dado ou evidência existe de qualquer dano causado pelo nível de exposição mercurial que possa ocorrer na vacinação contra influenza. Considerando que as mulheres gestantes estão sob risco aumentado para complicações relacionadas a influenza e porque uma margem substancial de segurança tem sido incorporada nos valores de orientação para a saúde para a exposição orgânica ao mercúrio, o benefício da vacina contra influenza se sobrepõe aos riscos potenciais do timerosal (92,93).

Pessoas Infectadas com HIV

Informação limitadas estão disponíveis a respeito da frequência e gravidade da doença influenza ou os benefícios da vacinação contra influenza entre pessoas com infecção pelo HIV (94,95). Entretanto um estudo retrospectivo de mulheres jovens e de meia idade inscritas no programa Medicaid de Tennessee encontrou que o risco atribuível para hospitalizações cardiopulmonares entre mulheres com infecção pelo HIV foi mais alto durante o inverno que durante os períodos peri-inverno. O risco para hospitalização foi mais alto para mulheres infectadas pelo HIV que para mulheres com outras condições de alto risco bem reconhecidas, incluindo doenças cardíacas e pulmonares crônicas (96). Um outro estudo estimou que o risco de óbito relacionado a influenza foi 9,4-14,6/10.000 pessoas com AIDS comparado com as taxas de 0,09-0,10/10.000 entre todas as pessoas de 24-54 anos de idade e 6,4-7,0/10.000 entre pessoas de ≥ 65 anos de idade (97). Outros relatórios demonstram que os sintomas da influenza podem ser prolongados e o risco de complicações devido a influenza aumentou para certas pessoas infectadas pelo HIV (98,99).

A vacinação contra influenza tem se mostrado produtora de títulos substanciais de anticorpo contra influenza em pessoas infectadas pelo HIV vacinadas que têm adquirido o mínimo de sintomas de relacionados a síndrome da imunodeficiência e alta quantidade de células CD4+T-linfócito (100-103). Um pequeno inquérito, randomizado, controlado por placebo encontrou que a vacina contra influenza foi altamente efetiva na prevenção de infecção sintomática, confirmada por laboratório entre pessoas infectadas pelo HIV com uma média de 400 células CD4+ T-linfócito/mm³; um número limitado de pessoas com quantidade de células DC4+ T-linfócito de <200 foram incluídas no estudo (95). Entre os pacientes que têm doença avançada pelo HIV e baixas quantidades de

células CD4+ T-linfócitos, a vacina contra influenza pode não induzir títulos protetores de anticorpos (**102,103**); uma segunda dose de vacina não melhora a resposta imunológica dessas pessoas (**103,104**). Um estudo encontrou que os níveis de RNA do HIV aumentou transientemente em um paciente infectado pelo HIV após a infecção pelo influenza (**105**). Estudos têm demonstrado um aumento transiente (ou seja, 2-4 semanas) na replicação do HIV-1 nas células mononucleares do plasma ou sangue periférico de pessoas infectadas pelo HIV após a administração da vacina (**102,106**). Outros estudos usando técnicas laboratoriais similares não têm documentado um aumento substancial na replicação do HIV (**107-109**). A deterioração da quantidade de células CD4 T-linfócitos ou progressão da doença pelo HIV não tem sido demonstrada entre as pessoas infectadas pelo HIV após a vacinação contra influenza entre pessoas infectadas pelo HIV após a vacinação comparado com pessoas não vacinadas (**103,110**). Informações limitadas estão disponíveis a respeito do efeito da terapia antiretroviral sobre ao aumento nos níveis de RNA do HIV após a infecção natural da influenza ou vacinação contra a influenza (**94,111**). Considerando que a influenza pode resultar em doença grave e porque a vacinação da influenza pode resultar na produção de títulos protetores de anticorpos, a vacinação beneficiará os pacientes infectados pelo HIV, incluindo as mulheres gestantes infectadas pelo HIV.

Mães Que Estão Amamentando

A vacina contra influenza não afeta a segurança de mães que estiverem amamentando ou seus bebês. A amamentação não afeta de forma adversa a resposta imunológica e não é uma contra-indicação para a vacinação.

Viajantes

O risco de exposição a influenza durante viagens depende do período do ano e destino. Nos trópicos, a influenza pode ocorrer durante todo o ano. Em regiões de clima temperado do hemisfério sul, a maior atividade da influenza ocorre durante o período de abril-setembro. 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 que incluem pessoas de áreas do mundo onde os vírus da influenza estão circulando. As pessoas sob risco para complicações da influenza que não foram vacinadas com a vacina contra a influenza durante o outono ou inverno precedente devem considerar a recepção da vacina contra influenza antes de viajarem se planejam:

- Viajar para os trópicos;
- Viajar com grandes grupos organizados de turistas a qualquer época do ano, ou
- Viajar ao hemisfério sul durante o período de abril-setembro.

Nenhuma informação está disponível a respeito dos benefícios de vacinação de pessoas antes de viajarem no verão que já tiverem sido vacinadas no outono precedente. As pessoas de alto risco que receberam vacina na estação prévia antes de viajar devem ser revacinadas com a vacina atual no outono ou inverno seguintes. As pessoas de idade ≥ 50 e outras de alto risco devem desejar se consultar com seus médicos antes de embarcarem em viagem durante o verão para

discutir os sintomas e riscos para influenza e a prudência de levar medicamentos antivirais para profilaxia ou tratamento da influenza.

População Geral

Em adição aos grupos para os quais a vacinação contra influenza está recomendada, os médicos devem administrar a vacina contra influenza a qualquer pessoa que desejar reduzir a probabilidade de se tornar doente por influenza (a vacina pode ser administrada a crianças a partir dos 6 meses de idade), dependendo da disponibilidade da vacina (ver Suprimento de Vacina). As pessoas que prestam serviços essenciais comunitários devem ser consideradas para a vacinação para minimizar solução de continuidade das 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 receber a vacina para minimizar a interrupção das atividades de rotina durante epidemias.

Pessoas Que Não Devem Ser Vacinadas

A vacina inativada contra influenza não deve ser administrada a pessoas reconhecidas como portadoras de hipersensibilidade anafilática ao ovo ou a outros componentes da vacina contra influenza sem primeiro consultar um médico (ver Efeitos Colaterais e Reações Adversas). O uso profilático de agentes antivirais é uma opção para a prevenção da influenza entre essas pessoas. Entretanto, as pessoas que têm uma história de hipersensibilidade anafilática aos componentes da vacina porém que estiverem também em alto risco para complicações de influenza podem se beneficiar da vacina após avaliação alérgica adequada e dessensibilização. Informações a respeito dos componentes da vacina podem ser encontradas na bula de cada fabricante.

As pessoas com doença febril aguda usualmente não devem ser vacinadas até que seus sintomas desapareçam. Entretanto, doenças leves com ou sem febre não contra-indicam o uso da vacina contra influenza, particularmente entre crianças com infecção moderada do trato respiratório superior ou rinite alérgica.

Escolha Do Tempo Mais Adequado Para A Vacinação Anual

O período ideal para vacinar pessoas em grupo de alto risco é usualmente durante o período de outubro a novembro. Entretanto, para evitar oportunidades perdidas para vacinação, a vacina contra influenza deve ser oferecida a pessoas de alto risco quando elas comparecerem aos centros de saúde para serviços de rotina ou estiverem hospitalizadas em setembro, desde que a vacina esteja disponível. Além disso, os prestadores de assistência a saúde devem também continuar a oferecer vacina às pessoas não vacinadas após o mês de novembro e durante o inverno mesmo após a atividade da influenza ter sido documentada na comunidade. Nos Estados Unidos, a atividade sazonal da influenza pode iniciar a aumentar logo em novembro ou dezembro, porém não tem alcançado níveis de pico na maioria dos invernos recentes a partir do final de dezembro até o início de março (Tabela 2) (**81,112**). Desta forma, embora o tempo ideal da atividade da influenza possa variar por região, a vacina administrada após o mês de novembro é provável que beneficie na maioria dos invernos. Os adultos desenvolvem picos de

anticorpos protetores contra a infecção pelo influenza 2 semanas após a vacinação (**113,114**).

As pessoas que planejarem campanhas substanciais organizadas de vacinação devem considerar o planejamento desses eventos após a primeira quinzena de outubro. Embora a vacina contra influenza geralmente se torne disponível em setembro, a disponibilidade da vacina em qualquer local não pode ser assegurada consistentemente no início do outono. O planejamento de campanhas para após a primeira quinzena de outubro minimizará a necessidade de cancelamentos em virtude da indisponibilidade da vacina. Em centros de idosos (por exemplo, asilos), a vacinação antes de outubro geralmente deve ser evitada devido que os níveis de anticorpos nesses indivíduos podem iniciar a declinar dentro de poucos meses após a vacinação (**115,116**). (Para informações a respeito da vacinação de viajantes, ver Viajantes).

TABELA 2. Mês de pico da atividade da influenza durante 19 invernos – Estados Unidos, 1982-2000

Mês	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março
Número (%) de anos com pico de atividade da influenza	4 (21%)	5 (26%)	7 (37%)	3 (16%)

TABELA 3. Dosagem da vacina contra influenza* durante 19 invernos – Estados Unidos, 1982-2000

Grupo Etário	Produto [†]	Dose	Número de doses	Via [§]
6-35 meses	Apenas parte do vírus	0,25 mL	1 ou 3 [¶]	Intramuscular
3-8 anos	Apenas parte do vírus	0,50 mL	1 ou 3 [¶]	Intramuscular
9-12 anos	Apenas parte do vírus	0,50 mL	1	Intramuscular
>12 anos	Vírus inteiro ou parte**	0,50 mL	1	Intramuscular

* Contém 15 mg de cada cepa de A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Moscow/10/99 (H3N2), e B/Sichuan/379/99. Para o antígeno A/Moscow/10/99 (H3N2), os fabricantes usarão o vírus A/Panama/2007/99 (H3N2) antigenicamente equivalente. Para o antígeno B/Sichuan/379/99, os fabricantes usarão um dos vírus antigenicamente equivalente B/Johannesburg/5/99, B/Victoria/504/2000, ou B/Guangdong/120/2000. Os fabricantes incluem o Aventis Pasteur, Inc. (divisão Fluzone®); Evans Vaccines, Ltda. (vacina de antígeno de superfície purificado Fluvirin®); e Wyeth Lederle Laboratories (Divisão Fluhied™). Para mais informações sobre o produto contatar Aventis Pasteur, (800) 822-2463; Evans Vaccines, (800) 200-4278; ou Wyeth Lederle, (800) 358-7443.

[†] Devido ao seu potencial de minúsculo para causar reações febris, apenas as vacinas de porções do vírus devem ser usadas para crianças. As vacinas podem ser rotuladas como vacinas de “porção”, “subvírus”, ou “antígeno de superfície purificada”. A imunogenicidade e efeitos colaterais das vacinas de porções ou de vírus inteiro são similares entre os adultos quando as vacinas são administradas na dosagem recomendada.

[§] Para adultos e crianças maiores, o local recomendado para vacinação é o músculo deltóide. O local de preferência para os menos de 1 ano e crianças jovens é a face anterolateral da coxa.

[¶] Duas doses administradas com intervalo de ≥ 1 mês são recomendadas para crianças <9 anos de idade que estiverem recebendo vacina contra influenza pela primeira vez.

** Nenhuma vacina de vírus inteiro será distribuída nos Estados Unidos durante o inverno de 2001-2002.

Dosagem

As recomendações de dosagem variam de acordo com o grupo etário (Tabela 3). Entre crianças previamente não vacinadas com idade <9 anos, duas doses administradas ≥ 1 mês entre elas são recomendadas para a resposta satisfatória de anticorpo. Se possível, a segunda dose deve ser administrada antes de dezembro. Entre os adultos, estudos têm indicado pouca ou nenhuma melhoria na resposta de anticorpo quando uma segunda dose é administrada durante a mesma época (**117-120**). Mesmo quando a vacina atual contra influenza contém um ou mais dos antígenos administrados nos anos anteriores, a vacinação anual

com a vacina atual é necessária porque a imunidade declina durante o ano seguinte a vacinação (**115,116**). A vacina preparada para uma temporada de influenza anterior não deve ser administrada para promover proteção para a temporada atual.

Uso de Vacina Inativada Contra Influenza Entre Crianças

Das três vacinas contra influenza atualmente licenciadas nos Estados Unidos, duas vacinas contra influenza (Flushield™, do Wyeth Laboratories, Inc., e divisão Fluzone® , do Aventis Pasteur, Inc.) estão aprovadas para uso entre pessoas ≥6 meses. Uma outra vacina contra influenza Fluvirin® (Evans Vaccines Ltd.), designada nos Estados Unidos para uso apenas entre pessoas com ≥4 anos de idade porque sua eficácia entre pessoas mais jovens não tem sido demonstrada. Os promotores de atenção a saúde devem usar a vacina contra influenza que tenha sido aprovada para a vacinação de crianças com 6 meses a 3 anos de idade.

Via de Administração

A via intramuscular é recomendada para a vacina contra influenza. Os adultos e crianças maiores devem ser vacinadas no músculo deltóide. Uma agulha de ≥1 polegada pode ser considerada para esses grupos etários porque as agulhas de <1 polegada podem ser de comprimento insuficiente para penetrar no tecido muscular em certos adultos e crianças maiores (**121**). As crianças menores de 1 ano de idade e as jovens devem ser vacinadas na face anterolateral da coxa (**122**).

Efeitos Colaterais e Reações Adversas

Quando se aconselhar pacientes a respeito dos potenciais efeitos colaterais, os clínicos devem enfatizar que a) a vacina inativada contra influenza contém vírus mortos e não pode causar a influenza; e b) doença respiratória coincidente não relacionada a vacinação contra influenza pode ocorrer após a vacinação.

Reações Locais

Em estudos duplo cego controlados por placebo, o efeito colateral mais freqüente da vacinação é dor no local da vacinação (afetando 10%-64% dos pacientes) que dura dias (**123-125**). Essas reações locais geralmente são moderadas e raramente interferem com a habilidade da pessoa em realizar suas atividades diárias usuais.

Reações Sistêmicas

Febre, mal estar, mialgia e outros sintomas sistêmicos podem ocorrer após a vacinação e a maioria freqüentemente afeta pessoas que não tiveram exposição anterior aos antígenos do vírus da influenza na vacina (por exemplo, crianças jovens) (**126,127**). Essas reações iniciam 6-12 horas após a vacinação e podem persistir por 1-2 dias. Recentes testes controlados por placebo demonstram que entre as pessoas idosas e adultos jovens saudáveis, a administração da porção do vírus influenza não está associado com altas taxas de sintomas sistêmicos (por exemplo, mal estar, mialgia e cefaléia) quando comparada com injeções de placebo (**123,125**).

As reações imediatas – presumivelmente alérgicas (por exemplo, urticária, angioedema, asma alérgica e anafilaxia sistêmica) raramente ocorre após a

vacinação (**128**). Essas reações provavelmente resultam de hipersensibilidade a algum componente da vacina; a maioria provavelmente são causadas pela proteína residual do ovo. Embora as vacinas atuais contra influenza contenham apenas uma pequena quantidade de proteína de ovo, esta proteína pode induzir reações imediatas de hipersensibilidade entre pessoas que tenham alergia grave ao ovo. As pessoas que têm desenvolvido urticária, têm tido edema dos lábios ou língua, ou têm experimentado angústia ou colapso respiratório aguda após ingerir ovos devem consultar um médico para avaliação adequada para ajudar a determinar se a vacina deve ser administrada. As pessoas que têm documentado hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (IgE) ao ovo – incluindo aqueles que têm asma ocupacional ou outras respostas alérgicas a proteína do ovo – devem também estar sob risco aumentado para reações alérgicas a vacina contra influenza, e devem considerar uma consulta a um médico. Protocolos têm sido publicados para a administração segura da vacina contra influenza a pessoas com alergias ao ovo (**129,130**).

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina. Embora a exposição a vacinas contendo timerosal possa levar a indução de hipersensibilidade, a maioria dos pacientes não desenvolvem reações ao timerosal quando o timerosal é administrado como componente de vacinas, mesmo quando os testes de emplastro ou intradérmicos para o timerosal indicam hipersensibilidade (**131,132**). Quando relatada, a hipersensibilidade ao timerosal normalmente tem consistido de reações de hipersensibilidade do tipo retardada, locais (**131**).

Síndrome de Guillain-Barré

A vacina suína de 1976 contra influenza foi associada com uma frequência crescente de síndrome de Guillain-Barré (SGB) (**133,134**). Entre as pessoas que receberam a vacina suína contra influenza em 1976, a taxa de SGB que excedeu a taxa esperada foi <10 casos/1.000.000 pessoas vacinadas. A evidência para uma relação causal da SGB com as vacinas preparadas subsequentemente de outros vírus influenza não está clara. A obtenção de evidência epidemiológica forte para um possível pequeno aumento no risco é difícil para essas condições raras como a SGB, a qual tem uma incidência anual de 10-20 casos/1.000.000 adultos (**135**), e amplia os limites da investigação epidemiológica. Dados mais definitivos provavelmente exigirão o uso de outras metodologias (por exemplo, estudos laboratoriais de fisiopatologia da SGB).

Durante três das quatro temporadas da influenza estudadas durante 1977-1991, o risco relativo geral estimado para SGB após a vacinação contra influenza foi ligeiramente elevado porém não foram estatisticamente significativos em qualquer desses estudos (**136-138**). Entretanto, em um estudo dos invernos de 1992-1993 e 1993-1994, o risco relativo geral para SGB foi 1,7 (95% de intervalo de confiança = 1.0-2.8; p = 0.04) durante as 6 semanas após a vacinação, representando aproximadamente 1 caso adicional de SGB/1.000.000 pessoas vacinadas. O número combinado de casos de SGB atingiu o pico em 2 semanas após a vacinação (**139**). Assim, as investigações até atualmente não indicam aumento substancial de SGB associado com a vacina contra influenza (além da vacina suína de 1976 contra influenza), e que, se a vacina contra influenza possui um risco, este é provavelmente discretamente maior que um caso por milhão de

peças vacinadas. Casos de SGB após a infecção pelo vírus influenza têm sido notificados, porém nenhum estudo epidemiológico tem demonstrado essa associação (**140,141**). Existe evidência substancial que várias doenças infecciosas, mais notavelmente pelo *Campylobacter jejuni*, como também infecções do trato respiratório superior em geral estão associadas com SGB (**135,142-144**).

Mesmo se a SGB tenha sido um verdadeiro efeito adverso da vacinação nos anos após 1976, o risco estimado para SGB de aproximadamente 1 caso/1.000.000 pessoas vacinadas é substancialmente menor que o risco para influenza grave, a qual poderia ser prevenida pela vacinação entre todos os grupos etários, especialmente pessoas de ≥ 65 anos de idade e aqueles que têm indicações médicas para a vacinação contra influenza (Tabela 1) (ver Hospitalizações e Óbitos Devido a Influenza). Os benefícios potenciais da vacinação contra influenza na prevenção da doença grave, hospitalização e óbitos sobrepõem em muito os riscos possíveis de desenvolvimento da SGB associada a vacina. A razão média de caso-mortalidade para SGB é 6% e aumenta com a idade (**135,145**). Nenhuma evidência indica que a razão morbi-mortalidade para SGB difere entre pessoas vacinadas e aquelas não vacinadas.

A incidência de SGB entre a população geral é baixa, porém as pessoas com uma história de SGB têm uma probabilidade substancialmente maior de desenvolver SGB subsequentemente que as pessoas sem essa história (136,146). Assim, a probabilidade de desenvolvimento coincidente de SGB após a vacinação contra influenza é esperada como maior entre pessoas com história de SGB que entre as pessoas sem história dessa síndrome. É desconhecido se a vacinação contra influenza especificamente pode aumentar o risco para a recorrência de SGB; entretanto, evitar a vacinação de pessoas que não estão sob risco para complicações graves da influenza e que são conhecidas como terem desenvolvido SGB dentro de 6 semanas após uma vacinação prévia contra influenza é prudente. Como alternativa, os médicos podem considerar o uso de quimioprofilaxia antiviral para influenza para essas pessoas. Embora os dados sejam limitados, para a maioria das pessoas que tem uma história de SGB e que estão sob risco para complicações graves da influenza, os benefícios estabelecidos da vacinação contra influenza justifica a vacinação anual.

Administração Simultânea de Outras Vacinas, Incluindo Vacinas Infantis

Os grupos alvos para a vacinação contra influenza e pneumococo se sobrepõem consideravelmente (**147**). Para as pessoas sob risco que não foram previamente vacinadas com vacina contra pneumococo, os promotores de atenção a saúde devem considerar com firmeza a administração das vacinas contra pneumococo e influenza atuais. Ambas as vacinas podem ser administradas no mesmo momento em diferentes locais sem aumentar os efeitos colaterais (**148,149**). Entretanto, a vacina contra influenza é administrada a cada ano, enquanto que a vacina contra pneumococo não. Uma história verbal de paciente é aceitável para determinar o estado vacinal contra pneumococo anterior. Quando indicada, a vacina contra pneumococo deve ser administrada em pacientes que estejam incertos a respeito de suas histórias vacinais (**147**). As crianças de alto risco para complicações relacionadas a influenza podem receber a vacina contra influenza no mesmo momento que receberem outras vacinas de rotina.

Estratégias para Implementação Dessas Recomendações nos Serviços de Saúde

Os programas de vacinação de êxito combinam publicidade e educação para os trabalhadores da saúde e outros receptores potenciais da vacina, um planejamento para identificação das pessoas de alto risco, uso de sistemas de lembrete/revocação, e esforços para remover as barreiras administrativas e financeiras que impedem as pessoas de receberem a vacina (19). O uso de programas de espera é recomendado para centros de longa permanência (por exemplo, asilos e centros de práticas de enfermagem) sob a supervisão de um diretor médico para assegurar a administração das vacinações para adultos. Outros locais (por exemplo, centros de pacientes internos e ambulatoriais, organizações de assistência gerenciada, centros de residência assistida, centros correccionais, farmácias, locais de trabalho para adultos, e agências de assistência no lar) são estimuladas a introduzirem programas de espera, também (20). As pessoas para as quais a vacina contra influenza é recomendada podem ser identificadas e vacinadas nos locais descritos nas seções seguintes:

Centros Ambulatoriais de Alta Complexidade

A equipe de centros de alta complexidade médica (por exemplo, consultórios médicos, clínicas de saúde pública, clínicas de saúde ocupacional, centros de hemodiálise, clínicas de hospitais especializados, programas de reabilitação ambulatorial) devem identificar e nominar os registros médicos dos pacientes que devem receber a vacinação. A vacina deve ser oferecida durante as visitas a partir de setembro e durante todo o inverno. A oferta da vacinação e sua aceitação ou recusa devem ser documentadas no registro médico. Os pacientes para os quais a vacinação estiver recomendada que não tiverem visitas apazadas regularmente durante o outono devem ser lembrados por carta ou telefone da necessidade para a vacinação.

Centros Ambulatoriais para Atenção Episódica ou para Agudos

Os serviços de assistência a agudos (por exemplo, salas de emergência e clínicas de entrada direta) devem oferecer as vacinações a pessoas para as quais estiverem recomendadas ou fornecer informação por escrito a respeito do por que, onde e como obter a vacina. Esta informação escrita deve estar disponível em línguas adequadas para as populações assistidas pelo centro.

Asilos e Outros Centros Residenciais de Atenção Prolongada

A vacinação deve ser rotineiramente fornecida a todos os residentes de centros de atenção a crônicos com a concordância dos médicos assistentes. O consentimento para a vacinação deve ser obtido do residente ou um membro da família no momento da admissão no centro ou a qualquer tempo posteriormente. Todos os residentes devem ser vacinados em um momento, 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 Emergência

As pessoas de todas as idades (incluindo as crianças) com condições de alto risco e pessoas de (50 anos de idade que forem hospitalizadas a qualquer momento

durante o período de setembro a março devem receber o oferecimento e fortemente estimuladas a aceitarem a vacina contra a influenza antes de suas altas. Em um estudo, 39%-46% dos pacientes hospitalizados durante o inverno com diagnóstico relacionado a influenza foram hospitalizados durante o outono precedente (150). Assim, o hospital serve como um local no qual as pessoas de risco aumentado para hospitalização subsequente podem ser identificadas e vacinadas. O uso de espera permanente nestes locais tem obtido êxito no aumento da vacinação de pessoas hospitalizadas (151).

Visitas de Enfermagem e Outros Cuidados Domiciliares a Pessoas de Alto Risco

Os planos de enfermagem devem identificar pacientes para os quais a vacina está recomendada e a vacina deve ser administrada em domicílio, se necessário. Prestadores de assistência e outras pessoas no domicílio (incluindo as crianças) devem ser referenciadas para a vacinação.

Outros Centros que Prestam Serviços a Pessoas de [≥]50 Anos de Idade

Esses centros como centros de vida assistida, comunidades isoladas, e centros de recreação devem oferecer vacina aos residentes e atendentes não vacinados no local antes do inverno. A equipe de educação deve enfatizar a necessidade para a vacina contra influenza.

Trabalhadores da Saúde

Antes do inverno, os centros de assistência devem oferecer a vacina contra influenza a todo o pessoal, incluindo a equipe noturna e de final de semana. Ênfase particular deve ser dada sobre o fornecimento de vacinas para pessoas que cuidam de membros de grupos de alto risco. Esforços devem ser feitos para educar os trabalhadores da saúde a respeito dos benefícios da vacinação e as potenciais conseqüência da doença influenza para a saúde deles e de seus pacientes. Medidas devem ser tomadas para fornecer aos trabalhadores da saúde o acesso conveniente a vacina contra influenza no local de trabalho, de forma gratuita, como parte dos programas de saúde ocupacional.

Desenvolvimentos Relacionado a Vacina contra Influenza

Novas Vacinas Potenciais

Vacinas de vírus influenza vivo, atenuado, vivo, adaptada ao frio, administrada por via intranasal (LAIVs) estão sendo usadas na Rússia e está em desenvolvimento nos Estados Unidos desde a década de 1960 (152-156). Os vírus dessas vacinas replicam no trato respiratório superior e induz uma resposta imunológica protetora específica. A LAIVs vem sendo estudada como formulações monovalente, bivalente e trivalente (155,156). A LAIVs consiste de vírus vivos que induzem sintomas mínimos (ou seja, atenuados) e que replicam insuficientemente em temperaturas encontradas no trato respiratório inferior (ou seja, sensível a temperatura). As possíveis vantagens da LAIVs são seu potencial para induzir uma ampla resposta imunológica sistêmica, fácil administração, e a aceitabilidade de uma via de administração intranasal comparada com as vacinas injetáveis. Em um estudo de 5 anos que comparou a vacina inativada trivalente e a LAIVs bivalente (administrada por gotas nasais) e que usaram cepas de vacina relacionadas porém diferentes, as duas vacinas foram encontradas como aproximadamente equivalentes

em termos de efetividade (157). Em um recente estudo de crianças de 15 a 71 meses, uma LAIVs trivalente administrada pela via intranasal foi 93% efetiva na prevenção de infecções com cultura positiva do 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% comparado com crianças não vacinadas (158). Em um estudo de seguimento durante o inverno 1997-1998, a LAIV trivalente foi 86% efetiva na prevenção de cultura positiva para influenza entre as crianças, apesar do pareamento insuficiente entre o componente influenza A (H3N2) da vacina e o vírus influenza circulante com predominância (H3N2) (159). Um estudo realizado entre adultos saudáveis durante o mesmo inverno encontrou uma redução de 9%-24% nas doenças respiratórias febris e 13% -28% na redução de dias perdidos de trabalho (160). Nenhum estudo tem diretamente comparado a eficácia ou efetividade da vacina inativada trivalente e a LAIV trivalente.

Adição Potencial de Crianças Jovens a Grupos Recomendados para a Vacinação

Durante o ano de 1998, o ACIP formou um grupo de trabalho para explorar discussões relacionadas a expansão potencial de recomendações para o uso da vacina contra influenza. O grupo de trabalho ACIP da influenza está considerando o impacto da influenza entre crianças jovens como também as discussões de segurança potencial e conseqüências logísticas e econômicas de recomendação da vacinação de rotina de crianças jovens saudáveis. Estudos indicam que as taxas de hospitalização são mais altas entre crianças jovens que em crianças maiores quando os vírus influenza estão em circulação (34,36,37,161,162). As taxas aumentadas de hospitalização são comparáveis com taxas para outros grupos de alto risco. Entretanto, a interpretação desses achados tem sido confundidos pela co-circulação de vírus respiratórios sinciciais, os quais são uma causa de doença respiratória viral grave entre crianças e os quais freqüentemente circulam durante o mesmo momento dos vírus influenza (163-165). Recentes estudos têm procurado separar os efeitos dos vírus respiratórios sinciciais e os vírus influenza sobre taxas de hospitalização entre crianças <5 anos de idade que não têm condições de alto risco (36,37). Ambos os estudos indicam que crianças acometidas de <2 anos, e possivelmente crianças de 2-4 anos de idade, estão em risco aumentado para hospitalização relacionada a influenza comparada com crianças maiores saudáveis (Tabela 1).

Considerando que muitas crianças jovens saudáveis estão sob risco aumentado para hospitalização relacionada a influenza, o ACIP está estudando os benefícios, riscos, conseqüências econômicas e discussões logísticas associadas com a imunização de rotina desse grupo etário. Entrementes, o ACIP continua a apoiar a vacinação de crianças saudáveis com >6 meses cujos familiares desejarem diminuir o risco de sua criança para infecção pelo influenza, além de vacinar crianças com condições médicas de alto risco.

RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE AGENTES ANTIVIRAIS PARA INFLUENZA

As drogas antivirais para influenza são um adjuvante a vacina contra influenza para o controle e prevenção da influenza. Entretanto, esses agentes não são substitutos da vacinação. Quatro agentes antivirais contra influenza atualmente

estão disponíveis nos Estados Unidos: amantadine, rimantadine, zanamivir e oseltamivir.

A amantadine e rimantadine são quimicamente drogas antivirais relacionadas com atividade contra os vírus influenza A, porém não contra os vírus influenza B. A amantadine foi aprovada em 1966 para profilaxia de infecção pelo influenza A (H2N2) e posteriormente foi aprovada em 1976 para o tratamento e profilaxia de infecções pelo vírus influenza do tipo A entre adultos e crianças ≥ 1 ano. A rimantadine foi aprovada em 1993 para tratamento e profilaxia de infecção entre adultos e profilaxia entre crianças. Embora a rimantadine esteja aprovada apenas para profilaxia de infecção entre crianças, certos especialistas no gerenciamento de influenza a consideram apropriada para tratamento entre crianças (ver Academia Americana de Pediatria, 2000 Red Book, em Informações Adicionais a Respeito do Controle de Infecção pelo Influenza Entre Populações Específicas).

A zanamivir e oseltamivir são inibidoras da neuraminidase com atividade contra os vírus influenza A e B. A zanamivir e oseltamivir foram aprovadas em 1999 para o tratamento de infecções não complicadas de influenza. A zanamivir está aprovado para tratamento de pessoas ≥ 7 anos de idade, a oseltamivir está aprovada para tratamento de pessoas ≥ 1 ano de idade. Em 2000, a oseltamivir foi aprovada para profilaxia de pessoas ≥ 13 anos de idade.

As quatro drogas diferem em termos de suas farmacocinéticas, efeitos colaterais e custos. Uma visão geral das indicações, uso, administração, e efeitos colaterais primários conhecidos desses medicamentos é apresentada nas seções seguintes. As informações contidas neste relatório podem não representar a qualificação aprovada pelo FDA para os agentes antivirais descritos. As bulas devem ser consultadas para informações adicionais.

Participação do Diagnóstico Laboratorial

O tratamento apropriado de pacientes com doença respiratória depende da precisão e tempo adequado do diagnóstico. O diagnóstico precoce da influenza pode reduzir o uso inapropriado de antibióticos e fornecer a opção do uso de terapia antiviral. Entretanto, porque certas infecção bacterianas podem produzir sintomas similares aos da influenza, as infecções bacterianas devem ser consideradas e tratadas apropriadamente se suspeitas. Além disso, as infecções bacterianas podem ocorrer como complicação da influenza.

As informações de vigilância da influenza, como também o teste diagnóstico podem auxiliar o julgamento clínico e ajudar na orientação de decisões de tratamento. A vigilância da influenza pelos departamentos estaduais e locais de saúde e o CDC pode fornecer informações a respeito da presença dos vírus influenza na comunidade. A vigilância também pode identificar os tipos predominantes em circulação, subtipos e cepas do influenza.

Os testes diagnósticos disponíveis para influenza incluem cultura viral, sorologia, teste rápido de antígeno e imunofluorescência (24). A sensibilidade e especificidade de qualquer teste para influenza pode variar pelo laboratório que realiza o teste e pelo tipo de teste utilizado. Como com qualquer teste diagnóstico, os resultados devem ser avaliados no contexto de outras informações clínicas

disponíveis ao médico.

Vários testes diagnósticos rápidos comerciais estão disponíveis que podem ser usados pelos laboratórios em centros ambulatoriais para detectar os vírus influenza dentro de 30 minutos (**24,166**). Estes testes rápidos diferem quanto aos tipos de vírus influenza que eles podem detectar e se ou não eles podem distinguir entre os tipos de influenza. Testes diferentes podem detectar a) apenas os vírus influenza A; b) ambos os vírus influenza A e B, porém não distingue entre os dois tipos, ou c) ambos os vírus influenza A e B e distinguir entre os dois. A sensibilidade e especificidade dos testes rápidos são mais baixas que para a cultura viral e varia por teste. Além disso, os tipos de amostras aceitáveis para uso (ou seja, esfregaço do orofaringe, lavado nasal, ou esfregaço nasal) também varia. As bulas e a realização laboratorial do teste devem ser consultadas para maiores detalhes.

Apesar da disponibilidade dos testes diagnósticos rápidos, a coleta de amostras clínicas para cultura viral é crítica, porque apenas os isolados de cultura podem fornecer informações específicas a respeito das cepas e subtipos de influenza circulantes. Esta informação é necessária para comparar as cepas de influenza atualmente circulantes com as cepas vacinais, para orientar decisões a respeito do tratamento e profilaxia da influenza, e para formular a vacina do ano seguinte. O isolamento de vírus também é necessário para monitorar a emergência de resistência antiviral e a emergência de subtipos de influenza A novos que podem apresentar uma ameaça pandêmica.

Indicações para Uso

Tratamento

Quando administrada dentro de 2 dias do início da doença a adultos acometidos, a amantadine e rimantadine podem reduzir a duração da doença influenza A não complicada, e a zanamivir e oseltamivir podem reduzir a duração da doença influenza A e B não complicada em aproximadamente 1 **dia (49,167-180)**. Mais dados clínicos estão disponíveis a respeito da efetividade da zanamivir e oseltamivir para o tratamento de infecção pelo influenza A que para o tratamento de infecção pelo influenza B (**169,174-179,181-184**). Entretanto, dados in vitro (**185-190**), estudos de tratamento entre camundongos e furões* (**186,187,191,192**), e estudos clínicos têm documentado que a zanamivir e oseltamivir têm atividade contra os vírus influenza B (**173,177-179,183,184**).

Nenhum dos quatro agentes antivirais tem se demonstrado efetivo na prevenção de complicações graves relacionadas a influenza (por exemplo, pneumonia bacteriana ou viral ou exacerbação de doenças crônicas). Evidência para a efetividade dessas quatro drogas antivirais está baseada principalmente em estudos de pacientes com influenza não complicada (**193**). Os dados a respeito da efetividade da amantadine, rimantadine, zanamivir e oseltamivir para tratamento de influenza entre pessoas de alto risco para complicações graves da influenza são limitados e inconclusivos (**167,169,170,172,173,180,194-197**). Poucos estudos de eficácia dos agentes antivirais tem sido realizados entre populações pediátricas

* Furão = mamífero carnívoro mustelídeo (*Putorius furo*), utilizado na caça ao coelho.

comparadas com adultos (**167,170,176,177,196,198,199**). Um estudo do tratamento com oseltamivir documentou uma diminuição na incidência de otite média entre crianças (**177**).

Para reduzir a emergência de vírus resistentes às drogas antivirais, a terapia com amantadine ou rimantadine para pessoas com doença semelhante a influenza deve ser interrompida tão logo garantida clinicamente, geralmente após 3-5 dias de tratamento ou dentro de 24-48 horas após o desaparecimento dos sinais e sintomas. A duração recomendada do tratamento com zanamivir ou oseltamivir é de 5 dias.

Profilaxia

As drogas quimioprofiláticas não são substitutas da vacinação, embora elas sejam adjuvantes críticos na prevenção e controle da influenza. A amantadine e rimantadine são indicadas para profilaxia da infecção pelo influenza A, porém não são preventivas da doença devido a infecção pelo influenza A (**49,167,196**). Quando usado como profilaxia, esses agentes antivirais podem prevenir a doença enquanto permite a infecção subclínica e o desenvolvimento de anticorpos protetores contra os vírus circulantes da influenza. Assim, certas pessoas que tomam essas drogas desenvolverão resposta imunológica protetora aos vírus circulantes da influenza. A amantadine e rimantadine não interferem com a resposta de anticorpo à vacina (**167**). Ambas as drogas têm sido estudadas extensivamente entre populações de asilos como um componente dos programas de controle de surtos de influenza, o que pode limitar a ampliação da influenza dentro de instituições de doentes crônicos (**167,195,200-202**).

Entre os antivirais inibidores de neuraminidase, a zanamivir e oseltamivir, apenas a oseltamivir está aprovada para profilaxia, porém estudos comunitários de adultos saudáveis indicam que ambas as drogas são similarmente efetivas na prevenção da doença influenza febril, confirmada por laboratório (eficácia: zanamivir, 84%; oseltamivir, 82%) (**203,204**). Ambos os agentes antivirais têm também sido relatados para prevenir a doença influenza entre as pessoas que receberam quimioprofilaxia após diagnóstico de influenza em um membro domiciliar (**183,205**). A experiência com o uso profilático desses agentes em instituições ou entre pacientes com condições crônicas de saúde é limitada (**179,206-211**). Um estudo de 6 semanas de profilaxia com oseltamivir entre residentes de asilos encontrou uma redução de 92% na doença influenza (**179,212**). O uso de zanamivir não tem sido relatado como prejudicando a resposta imunológica à vacina contra influenza (**178,213**). Os dados não estão disponíveis sobre a eficácia de qualquer dos quatro agentes antivirais na prevenção de influenza entre pessoas gravemente imunocomprometidas.

Quando determinar o momento e duração para administração de medicamentos antivirais para influenza como profilaxia, os fatores relacionados ao custo, consentimento e efeitos colaterais potenciais devem ser considerados. Para ser o máximo efetiva como profilaxia, a droga deve ser tomada a cada dia para a duração da atividade da influenza na comunidade. Entretanto, para maior custo-benefício, um estudo de profilaxia com amantadine ou rimantadine relatou que as drogas devem ser tomadas apenas durante o período de pico da atividade da influenza em uma comunidade (**214**).

Pessoas de Alto Risco Que São Vacinadas Após o Início da Atividade da Influenza. As pessoas de alto risco para complicações da influenza ainda podem ser vacinadas após o início de um surto de influenza em uma comunidade. Entretanto, o desenvolvimento de anticorpos nos adultos após a vacinação pode levar cerca de duas semanas (**118,119**). Quando a vacina contra influenza é dada enquanto os vírus da influenza estão circulando, a quimioprofilaxia deve ser considerada para pessoas de alto risco durante o período da vacinação até o desenvolvimento da imunidade. As crianças que recebem vacina contra influenza pela primeira vez podem requerer cerca de 6 semanas de profilaxia (ou seja, profilaxia por 4 semanas após a primeira dose da vacina e um adicional de 2 semanas de profilaxia após a segunda dose).

Pessoas Que Prestam Cuidados Àquelas de Alto Risco. Para reduzir a ampliação do vírus para pessoas de alto risco durante surtos comunitários ou institucionais, a quimioprofilaxia durante o pico de atividade da influenza pode ser considerada para pessoas não vacinadas que têm contato freqüente com pessoas de alto risco. As pessoas com contato freqüente incluem empregados de hospitais, clínicas de centros de atenção a crônicos, membros domiciliares, visitas de enfermagem e trabalhadores voluntários. Se um surto é causado por uma cepa variante do influenza que não possa ser controlada pela vacina, a quimioprofilaxia deve ser considerada para todas essas pessoas, independente de seus estados vacinais.

Pessoas que Têm Deficiência Imunológica. A quimioprofilaxia pode ser considerada para pessoas de alto risco para as quais espera-se ter uma resposta inadequada de anticorpo à vacina contra influenza. Esta categoria inclui pessoas infectadas com HIV, especialmente aquelas com doença HIV avançada. Nenhum dado publicado está disponível a respeito da possível eficácia da quimioprofilaxia entre as pessoas com infecção pelo HIV ou interações com outras drogas usadas para controlar infecção pelo HIV. Esses pacientes devem ser monitorados de perto se a quimioprofilaxia for administrada.

Outras Pessoas. A quimioprofilaxia durante o inverno ou durante o pico de atividade da influenza pode ser apropriada para pessoas de alto risco que não devem ser vacinadas. A quimioprofilaxia pode também ser oferecida a pessoas que desejem evitar a doença influenza. Os prestadores de assistência a saúde e pacientes devem tomar esta decisão de forma individual.

Controle de Surto de Influenza em Instituições

O uso de drogas antivirais para o tratamento e profilaxia da influenza é um componente importante do controle de surto institucional. Além do uso de medicamentos antivirais, outras medidas de controle de surto incluem precauções de gotículas de tosse e espirros na instituição e estabelecimento de coortes de pacientes com influenza confirmada ou suspeita, re-oferecimento da vacina contra influenza a equipe e pacientes não vacinados, restrição de movimento da equipe entre alas ou edifícios, e restrição de contato entre membros da equipe ou visitas a pacientes doentes (**215-217**). (Para informação adicional a respeito de controle de surto em locais específicos, refira-se às referências adicionais em Informações Adicionais a Respeito do Controle de Infecção pelo Vírus Influenza entre Populações Específicas).

A maioria dos relatórios publicados sobre o uso de agentes antivirais para controle de surtos institucionais de influenza estão baseados em estudos de surtos de influenza A entre populações de asilos onde a amantadine ou rimantadine foram usadas (**167,195,200-202**). Pouca informação está disponível a respeito do uso de oseltamivir em surtos institucionais de influenza A ou B (**210,212**). Quando os surtos de influenza são confirmados ou suspeitos em instituições que abrigam pessoas de alto risco, a quimioprofilaxia deve ser iniciada o mais cedo possível para reduzir o alastramento do vírus. Nestas situações, ter pedidos pré-aprovados pelos médicos ou planos para obter os pedidos de medicamentos antivirais rapidamente é extremamente de utilidade.

Quando ocorrem surtos institucionais, a quimioprofilaxia deve ser administrada a todos os residentes – independente se receberam vacina contra influenza durante o outono anterior – e deve continua por ≥ 2 semanas ou até aproximadamente 1 semana após o fim do surto. A dosagem para cada residente deve ser determinada individualmente. A quimioprofilaxia também pode ser oferecida a equipe não vacinada que presta cuidado a pessoas de alto risco. A profilaxia deve ser considerada para todos os empregados, independente de seus estados vacinais, se o surto for causado por uma cepa variante do influenza que não pereie bem com a vacina.

Além dos asilos, a quimioprofilaxia também pode ser considerada para o controle de surtos de influenza em outros locais fechados ou semi-fechados (por exemplo, dormitórios ou outros locais onde as pessoas vivam em grande proximidade). Por exemplo, a quimioprofilaxia com rimantadine tem sido usada com êxito par controlar surto de influenza A dentro de um navio de cruzeiro (**218**).

Para limitar a transmissão potencial de vírus resistente a droga durante surtos institucionais, se em locais de atenção a crônicos ou agudos ou outros locais fechados, medidas devem ser tomadas para reduzir o contato o máximo possível entre as pessoas que estiverem tomando as drogas antivirais para tratamento e outras pessoas, incluindo aqueles fazendo uso de quimioprofilaxia (ver Cepas de Influenza Resistentes a Droga Antiviral).

Dosagem

As recomendações de dosagem variam por grupo etário e condições médicas (Tabela 4).

Crianças

Amantadine. O uso de amantadine entre crianças <1 ano não tem sido avaliado adequadamente. A dosagem aprovada pelo FDA para crianças de 1-9 anos para tratamento e profilaxia é 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 de 1-9 anos, os médicos devem considerar a prescrição apenas de 5 mg/kg/dia (não excedendo 150 mg/dia) para reduzir o risco de toxicidade. A dosagem aprovada para crianças ≥ 10 anos de idade é 200 mg/dia (100 mg duas vezes ao dia);entretanto, para crianças pesando <40 kg, a prescrição de 5 mg/kg/dia independente da idade, é aconselhável (**219**).

Rimantadine. A rimantadine está aprovada para profilaxia entre crianças

≥1ano de idade e para tratamento em crianças ≥13 anos. Embora a rimantadine esteja aprovada apenas para profilaxia de infecção entre crianças, certos especialistas no controle da influenza consideram essa droga apropriada para tratamento entre crianças (ver Academia Americana de Pediatria, Red Book 2000, em Informações Adicionais a Respeito do Controle de Infecção pelo Influenza Entre Populações Específicas). O uso de rimantadine entre crianças <1 ano de idade não tem sido adequadamente avaliado. A rimantadine deve ser administrada em uma ou duas doses a uma dosagem de 5/mg/kg/dia, não excedendo 150 mg/dia para crianças de 1-9 anos. A dosagem aprovada para crianças (10 anos de idade é 200 mg/dia (100 mg duas vezes ao dia); entretanto, para crianças com ,40 kg de peso, a prescrição de 5 mg/kg/dia, independente da idade, é recomendada (**220**).

Zanamivir. A zanamivir não está aprovada para uso entre crianças <7 anos de idade. A dosagem recomendada de zanamivir para tratamento de influenza entre pessoas ≥7 anos é de duas inalações (um blister de 5 mg por inalação para uma dose total de 10 mg) duas vezes ao dia (em intervalo aproximado de 12 horas) (**178**).

Oseltamivir. A oseltamivir não está aprovada para uso entre pessoas 1 ano. A dose recomendada para crianças varia por peso corporal: a dose recomendada para crianças com ≤15 kg é 30 mg duas vezes ao dia; para crianças com >15-23 kg de peso corporal, a dose é 45 mg duas vezes ao dia; para aqueles com >23-40 kg de peso corporal, a dose é 60 mg duas vezes ao dia; e para crianças com >40 kg, a dose é 75 mg duas vezes ao dia. A dosagem para tratamento para pessoas (13 anos, a dose recomendada para profilaxia é 75 mg uma vez ao dia (**179**).

Pessoas com ≥65 Anos de Idade

Amantadine. A dose diária de amantadine para pessoas de (65 anos não deve exceder a 100 mg para profilaxia ou tratamento, porque a função renal declina com o aumento da idade. Para certas pessoas idosas a dose deve ser mais reduzida.

Rimantadine. Entre as pessoas idosas, a incidência e gravidade de efeitos colaterais para o sistema nervoso central (SNC) são substancialmente mais baixos entre aqueles que tomam rimantadine a uma dosagem de 100 mg/dia que entre aqueles que tomam amantadine em dosagens ajustadas para a eliminação renal estimada (**221**). Entretanto, as pessoas idosas cronicamente doentes têm tido uma incidência maior de SNC e sintomas gastrointestinais e concentrações sanguíneas duas a quatro vezes mais altas que entre pessoas mais jovens e saudáveis quando a rimantadine foi administrado a uma dosagem de 200 mg/dia (**167**). Para idosos residentes em asilos, a dosagem de rimantadine deve ser reduzida para 100 mg/dia para profilaxia ou tratamento. Para outras pessoas idosas, mais estudos são necessários para determinar a dosagem ideal. Entretanto, uma redução na dosagem para 100 mg/dia deve ser considerada para todas as pessoas de ≥65 anos de idade que apresentam efeitos colaterais quando fazem uso de uma dosagem de 200 mg/dia.

Zanamivir e Oseltamivir. Nenhuma redução na dosagem é recomendada com base apenas na idade.

Pessoas com Função Renal Prejudicada

Amantadine. Uma redução na dosagem é recomendada para pacientes com eliminação de creatinina ≤ 50 mL/min/1.73m². As orientações para a dosagem de amantadine com base na eliminação de creatinina são encontradas na bula. Devido as dosagens recomendadas com base na eliminação da creatinina poderem fornecer apenas uma aproximação da dose ideal para um certo paciente, essas pessoas devem ser observadas cuidadosamente quanto a reações adversas. Se necessário, maior redução na dose ou interrupção da droga pode ser indicada devido aos efeitos colaterais. A hemodiálise contribui minimamente para a eliminação da amantadine (222).

Rimantadine. A redução na dosagem para 100 mg/dia é recomendada para pessoas com eliminação de creatinina 10 mL/min. Considerando o potencial de acumulação da rimantadine e seus metabólitos, os pacientes com qualquer grau de insuficiência renal, incluindo pessoas idosas, devem ser monitoradas quanto a eventos adversos, e a dosagem deve ser reduzida ou a droga deve ser suspensa, se necessário. A hemodiálise contribui minimamente para a eliminação da droga (223).

Zanamivir. Dados limitados estão disponíveis a respeito da segurança e eficácia da zanamivir para pacientes com função renal prejudicada. Entre os pacientes com insuficiência renal que receberam uma única dose intravenosa de zanamivir, foram observadas diminuição na liberação renal, aumento na vida média e aumento da exposição sistêmica a zanamivir (178,224). Entretanto, um pequeno número de voluntários saudáveis que receberam altas doses de zanamivir intravenosa toleraram os níveis sistêmicos de zanamivir que foram muito mais altos que aqueles resultantes da administração de zanamivir por inalação oral na dose recomendada (225,226). Com base nessas considerações, o fabricante não recomenda o ajuste de dose para a zanamivir inalada para um curso de 5 dias de tratamento para pacientes com insuficiência renal de leve a moderada ou grave (178).

Oseltamivir. As concentrações sanguíneas de carboxilato de oseltamivir (GS4071), o metabólito ativo da oseltamivir, aumenta com o declínio da função renal (182,179). Para pacientes com eliminação de creatinina de 10-30 mL/min (179), uma redução da dose de tratamento com oseltamivir para 75 mg uma vez ao dia e na dose profilática para 75 mg a cada dia é recomendada. Nenhum recomendação de tratamento ou dose profilática está disponível para pacientes que está realizando tratamento de diálise renal de rotina.

Pessoas com Doença Hepática

Amantadine. Nenhum aumento nas reações adversas a amantadine tem sido observada entre pessoas com doença hepática. Raros casos de elevação reversível das enzimas hepáticas entre pacientes que recebem amantadine têm sido relatados, embora uma relação específica entre a droga e essas mudanças não tenha sido estabelecida (227).

Rimantadine. Uma redução na dosagem para 100 mg/dia é recomendada para pessoas com disfunção hepática grave.

Zanamivir e Oseltamivir. Nenhum desses medicamentos foram estudados entre pessoas com disfunção hepática.

TABELA 4. Dosagem diária recomendada para medicamentos antivirais para influenza para tratamento e profilaxia.

Agente antiviral	Grupos Etários				
	1-6 anos	7-9 anos	10-12 anos	13-64 anos	≥65 anos
Amantadine					
Tratamento	5mg/kg/dia até 150 mg divididas em 2 doses†	5mg/kg/dia até 150 mg divididas em 2 doses†	100 mg duas vezes ao dia [§]	100 mg duas vezes ao dia [§]	≤100 mg/dia
Profilaxia	5mg/kg/dia até 150 mg divididas em 2 doses†	5mg/kg/dia até 150 mg divididas em 2 doses†	100 mg duas vezes ao dia [§]	100 mg duas vezes ao dia [§]	≤100 mg/dia
Rimantadine[¶]					
Tratamento ^{**}	NA ^{††}	NA	NA	100 mg duas vezes ao dia [§]	100 mg duas vezes ao dia ^{§§}
Profilaxia	5mg/kg/dia até 150 mg divididas em 2 doses†	5mg/kg/dia até 150 mg divididas em 2 doses†	100 mg duas vezes ao dia [§]	100 mg duas vezes ao dia [§]	100 mg duas vezes ao dia ^{§§}
Zanamivir^{¶¶}					
Tratamento	NA	10 mg duas vezes ao dia	10 mg duas vezes ao dia	10 mg duas vezes ao dia	10 mg duas vezes ao dia
Oseltamivir					
Tratamento	As doses variam por peso da criança ^{§§§}	As doses variam por peso da criança ^{§§§}	As doses variam por peso da criança ^{§§§}	75 mg duas vezes ao dia	75 mg duas vezes ao dia
Profilaxia	NA	NA	NA	75 mg/dia	75 mg/dia

NOTA: Os fabricantes da amantadine incluem a EndoPharmaceuticals (Symmetrel®, tablete e xarope; Geneva Pharmaceuticals e Rosemont (Amantadine HCL, cápsula); e Alpharma, Copley Pharmaceutical, HiTech Pharma, Mikart, Morton Grove, e Pharmaceutical Associates (Amantadine HCL, xarope). A rimantadine é fabricada Por Forest Laboratories (Flumadine®, tablete e xarope). O Zanamivir é fabricado pelo Glaxo Wellcome (Relenza®, pó par inalação). O oseltamivir é fabricado por Hoffman-LaRoche, Inc. (Tamiflu®, tablete e suspensão).

* A bula da droga deve ser consultada para recomendações quanto a dosagem para a administração de amantadine a pessoas com eliminação da creatinina ≤50 mL/min/1.73 m³

† 5mg/kg de xarope de amantadine ou rimantadine = 1 tsp/22 lbs.

¶ Uma redução na dosagem para 100 mg/dia de rimantadine é recomendada para pessoas que têm disfunção hática grave ou aquelas com eliminação de creatinina ≤10 mL/min. Outras pessoas com disfunção hepática ou renal menos severa que usam 100 mg/dia de rimantadine devem ser observadas cuidadosamente, e a dosagem deve ser reduzida ou a droga suspensa, se necessário.

** Aprovada apenas para tratamento de adultos.

†† Não aplicável.

§§ Residentes idosos de asilos devem receber apenas 100 mg/dia de rimantadine. Uma redução na dosagem para 100 mg/dia deve ser considerada para todas as pessoas com idade ≥ 65 anos se elas apresentarem efeitos colaterais quando fizerem uso de 200 mg/dia.

¶¶ O zanamivir é administrado via inalação pelo uso de um dispositivo plástico incluída na embalagem com a medicação. Os pacientes se beneficiarão da instrução e demonstração do uso correto do dispositivo.

¶¶¶ O Zanamivir não está aprovado par profilaxia.

††† Uma redução na dose de oseltamivir é recomendada para pessoas com eliminação de creatinina < 30 mL/min.

§§§ A dose recomendada para crianças com 15 kg é 30 mg duas vezes ao dia; para crianças pesando >15-23 kg, a dose é de 45 mg duas vezes ao dia; para crianças pesando >23-40 kg, a dose é 60 mg duas vezes ao dia; e para crianças com mais de 40 kg, a dose é 75 mg duas vezes ao dia.

Pessoas com Distúrbios Convulsivos

Amantadine. Uma incidência aumentada de convulsões tem sido relatada entre pacientes com história de distúrbios convulsivos que receberam amantadine (228). Os pacientes com distúrbios convulsivos devem ser observados de perto quanto a possível atividade aumentada de convulsão quando estiverem usando amantadine.

Rimantadine. Convulsões (ou atividades semelhantes a convulsões) têm sido relatadas entre pessoas com história de convulsão que não receberam medicamento anticonvulsivante enquanto usavam rimantadine (229). A extensão que a rimantadine pode aumentar a incidência de convulsões entre pessoas com distúrbios convulsivos não tem sido adequadamente avaliada.

Zanamivir e Oseltamivir. Eventos convulsivos têm sido relatados durante o uso pós comercialização da zanamivir e oseltamivir, embora nenhum estudo epidemiológico tenha relatado qualquer aumento no risco para convulsões com o uso da zanamivir ou oseltamivir.

Via de Administração

A amantadine, rimantadine e oseltamivir são administradas por via oral. A amantadine e rimantadine estão disponíveis na forma de tablete ou xarope, e o oseltamivir está disponível na forma de cápsula ou suspensão oral (178,179). O Zanamivir está disponível como pó seco que é auto administrado por inalação usando um dispositivo plástico incluído na embalagem com a medicação. Os pacientes se beneficiarão das instruções e demonstração do uso correto desse dispositivo (178).

Farmacocinética

Amantadine

Aproximadamente 90% da amantadine é excretado sem alteração na urina por filtração glomerular e secreção tubular (200,230-233). Assim, a eliminação renal da amantadine é reduzida substancialmente entre as pessoas com insuficiência renal, e as dosagens podem necessitar serem diminuídas (ver Dosagem) (Tabela 4).

Rimantadine

Aproximadamente 75% da rimantadine é metabolizada pelo fígado (196). A segurança e farmacocinética da rimantadine entre pessoas com doença hepática tem sido avaliada apenas após a administração de dose única (196,234). Em um estudo de pessoas com doença hepática crônica (a maioria com cirrose estabilizada), nenhuma alteração na função hepática foi observada após uma dose única (175,217). Entretanto, para pessoas com disfunção hepática grave, a eliminação aparente de rimantadine foi 50% mais baixa que aquela relatada para pessoas sem doença hepática (220).

A rimantadine e seus metabólitos são excretados pelos rins. A segurança e farmacocinética da rimantadine entre pacientes com insuficiência renal vem sendo avaliada apenas após a administração de dose única (196,223). Mais estudos são

necessários para determinar a farmacocinética de dose múltipla e as dosagens mais apropriadas para pacientes com insuficiência renal. Um estudo de dose única de pacientes com insuficiência renal anúrica, a eliminação aparente de rimantadine foi aproximadamente 40% mais baixa, e a vida média de eliminação foi de aproximadamente 1,6 vez maior que aquela entre pessoas saudáveis da mesma idade (223). A hemodiálise não contribuiu para a eliminação da droga. Em estudos de pessoas com doença renal menos grave, a eliminação da droga foi também reduzida, e as concentrações plasmáticas foram mais altas que aquelas entre os pacientes controles sem doença renal que eram do mesmo peso, idade e sexo (220,235).

Zanamivir

Em estudos de voluntários saudáveis, aproximadamente 7%-21% da dose de zanamivir inalada por via oral alcançou os pulmões, e 70%-87% foi depositada no orofaringe (236,237). Aproximadamente 4%-17% da quantidade total de zanamivir inalada por via oral é sistemicamente absorvida. A zanamivir sistemicamente absorvida tem uma vida média de 2,5-5,1 horas e é excretada sem alterações na urina. A droga não absorvida é excretada nas fezes (178,226).

Oseltamivir

Aproximadamente 80% da oseltamivir administrado por via oral é absorvido sistemicamente (182). A oseltamivir absorvida é metabolizada em carboxilato de oseltamivir, o inibidor neuraminidase ativo, primariamente por esterases hepáticas. O carboxilato de oseltamivir tem uma vida média de 6-10 horas e é excretado na urina por filtração glomerular e secreção tubular através de via aniônica (179,238). A oseltamivir não metabolizada também é excretada na urina por filtração glomerular e secreção tubular (238).

Efeitos Colaterais e Reações Adversas

Quando considerar o uso de medicamentos antivirais para influenza (ou seja, escolha da droga antiviral, dose, e duração da terapia), os médicos devem considerar a idade do paciente, peso e função renal (Tabela 4); presença de outras condições médicas; indicações para uso (ou seja, profilaxia ou terapia); e o potencial para interação com outros medicamentos.

Amantadine e Rimantadine

Tanto a amantadine como a rimantadine podem causar efeitos colaterais no SNC e gastrointestinal quando administradas a adultos jovens saudáveis na dosagem equivalente a 200 mg/dia. Entretanto, a incidência de efeitos colaterais no SNC (por exemplo, irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração e insensatez) é mais alta entre pessoas que usam amantadine que entre aquelas que usam rimantadine (239). Em um estudo de 6 semanas de profilaxia entre adultos saudáveis, aproximadamente 6% dos participantes fazendo uso de rimantadine na dosagem de 200 mg/dia apresentaram (1 sintoma relacionado ao SNS, comparado com aproximadamente 13% daqueles que tomaram a mesma dosagem de amantadine e 4% daqueles que fizeram uso de placebo (239). Um estudo de pessoas idosas também demonstrou poucos efeitos colaterais no SNC associados com rimantadine comparado com a amantadine (221). Efeitos colaterais

gastrointestinais (por exemplo, náusea e anorexia) ocorrem em aproximadamente 1%-3% das pessoas que usam ambas as drogas, comparado com 1% de pessoas que recebem o placebo (**239**).

Os efeitos colaterais associados com a amantadine e rimantadine são usualmente moderados e cessam logo após a suspensão da droga. Os efeitos colaterais podem diminuir ou desaparecer após a primeira semana, apesar da ingestão continuada da droga. Entretanto, efeitos colaterais sérios têm sido observados (por exemplo, mudanças comportamentais marcantes, delírio, alucinações, agitação e convulsões) (**228**). Esses efeitos colaterais mais severos têm sido associados com a alta concentração plasmática da droga e têm sido observados mais freqüentemente entre pessoas que têm insuficiência renal, distúrbios convulsivos, ou certos distúrbios psiquiátricos e entre pessoas idosas que estejam tomando amantadine como profilaxia a uma dosagem de 200 mg/dia (**200**). Observações clínicas e estudos têm indicado que reduzindo a dosagem de amantadine entre essas pessoas ocorre redução da incidência e gravidade desses efeitos colaterais (Tabela 4). Toxicidade cardíaca, incluindo arritmias, e do SNC respiratória, e renal têm sido relatadas após uma superdosagem aguda de amantadine (**219**). Considerando que a rimantadine tem sido comercializada por um período muito curto que a amantadine, sua segurança entre certas populações de pacientes (por exemplo, pessoas idosas e cronicamente doentes) tem sido avaliada menos freqüentemente.

Zanamivir

Em um estudo de tratamento com zanamivir de doença semelhante a influenza entre pessoas com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica onde a medicação em estudo foi administrada após o uso de um agonista b₂, 13% dos pacientes que receberam zanamivir e 14% dos pacientes que receberam placebo (inalação de veículo lactose em pó como) apresentaram 20% de declínio no volume expiratório forçado em 1 segundo (VRF1) após o tratamento (**178,180**). Entretanto, em um estudo de fase I de pessoas com asma leve ou moderada que não tinham doença semelhante a influenza, 1 de 13 pacientes apresentaram broncoespasmo seguinte a administração de zanamivir (**178**). Além disso, durante a vigilância pós comercialização, os casos de deterioração da função respiratória seguinte a inalação de zanamivir têm sido relatados. Certos pacientes que tinham doenças obscuras das vias aéreas (por exemplo, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica). Considerando o risco de eventos adversos graves e porque a eficácia não tem sido demonstrada nesta população, o zanamivir geralmente não é recomendada para tratamento de pacientes com doenças obscuras das vias aéreas (**178**). Se os médicos decidirem prescrever zanamivir a pacientes com doenças respiratórias crônicas obscuras após considerarem cuidadosamente os riscos potenciais e benefícios, a droga deve ser usada com cautela sob condições de monitoramento apropriado e terapia de apoio, incluindo a disponibilidade de broncodilatadores de ação rápida (**193**). Os pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica que usam zanamivir são aconselhados a) ter um broncodilatador de inalação de ação rápida disponível quando inalar a zanamivir e b) interromper o uso de zanamivir e contatar seu médico se desenvolver dificuldade para respirar (**178**). Nenhuma evidência clara está disponível a respeito da

segurança ou eficácia da zanamivir para pessoas com doença cardíaca ou respiratória obscura ou para pessoas com complicações de influenza aguda (**193**).

Em estudos de tratamento clínico de pessoas com influenza não complicada, a frequência de eventos adverso foi similar para as pessoas que receberam zanamivir por inalação e aquelas que receberam o placebo (ou seja, apenas veículo de lactose inalada) (**168-173,178,236**). Os eventos adversos mais comum relatados por ambos os grupos foram diarreia; náuseas; sinusite; sinais e sintomas nasais; bronquite; tosse; cefaléia; tonturas; e infecções do ouvido, nariz e garganta (**150,151,153,154,191**). Cada desses sintomas foi relatado por <5 pessoas nos estudos de tratamento clínico combinado (**178**).

Oseltamivir

Náusea e vômito foram relatados mais frequentemente entre os adultos que receberam oseltamivir para tratamento (náusea sem vômito, aproximadamente 10%; vômito, aproximadamente 9%) que entre as pessoas que receberam placebo (náusea sem vômito, aproximadamente 6%; vômito, aproximadamente 3%) (**174,175,179,240**). Entre crianças tratadas com oseltamivir, 14,3% tiveram vômito comparado com 8,5% dos receptores de placebo. Em geral, 1% interrompeu a droga secundária a este efeito colateral (**177**), enquanto que um número limitado de adultos envolvidos nos testes de tratamento clínico da oseltamivir interrompeu o tratamento devido a esses sintomas (**179**). Tipos e taxas similares de eventos adversos foram encontradas em estudos de profilaxia com oseltamivir (**179**). A náusea e vômito pode ser menos grave se a oseltamivir for ingerida com alimento (**179,240**).

Uso Durante a Gravidez

Nenhum estudo clínico foi realizado a respeito da segurança ou eficácia da amantadine, rimantadine, zanamivir, ou oseltamivir para mulheres gestantes; apenas dois casos de uso de amantadine em doença influenza grave durante o terceiro trimestre está relatado (**89,241**). Entretanto, tanto a amantadine como a rimantadine tem demonstrado em estudos animais teratogenia e embriotoxicidade quando administrada em doses muito altas (**219,220**). Devido aos efeitos desconhecidos de drogas antivirais para influenza em mulheres gestantes e seus fetos, essas quatro drogas devem ser usadas durante a gestação apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o embrião ou feto (ver bulas [**178,179,219,220**]).

Interações Com Outras Drogas

É aconselhável observação cuidadosa quando a amantadine for administrada concorrentemente com drogas que afetam o SNC, especialmente estimulantes do SNC. A administração concomitante de drogas antihistamínicas ou anticolinérgicas pode aumentar a incidência de reações adversas no SNC (**167**). Nenhuma interação clinicamente significativa entre a rimantadine e outras drogas tem sido identificada.

Os dados clínicos são limitados a respeito de interações de drogas com a zanamivir. Entretanto, nenhuma interação com drogas conhecidas tem sido relatada e nenhuma interação clinicamente importante tem sido prognosticada com base em

dados *in vitro* e dados em ratos (**178,242**).

Dados clínicos limitados estão disponíveis a respeito de interações de drogas com a oseltamivir. Considerando que a oseltamivir e o carboxilato de oseltamivir são excretados na urina por filtração glomerular e secreção tubular por via aniônica, existe um potencial para interação com outros agentes excretados por esse meio. Por exemplo, a co-administração de oseltamivir e probenecid resultou na redução da eliminação do carboxilato de oseltamivir em aproximadamente 50% e um aumento correspondente a duas vezes de carboxilato de oseltamivir nos níveis (**179,238**).

Nenhum dado publicado está disponível a respeito da segurança ou eficácia do uso de combinações de qualquer dessas quatro drogas antivirais para influenza. Para informações mais detalhadas a respeito das interações potenciais da droga para qualquer dessas drogas antivirais, as bulas devem ser consultadas.

Cepas de Influenza Resistentes a Droga Antiviral

Os vírus resistentes a amantadine apresentam resistência cruzada a rimantadine e vice-versa (**243**). Os vírus resistentes a droga podem aparecer em aproximadamente um terço dos pacientes quando a amantadine ou rimantadine for usada para terapia (**199,244**). Durante o curso da terapia com amantadine ou rimantadine, as cepas de influenza resistentes podem substituir as cepas sensíveis dentro de 2-3 dias do início da terapia (**244,244**). Vírus resistentes têm sido isolados de pessoas que vivem em residência ou em uma instituição onde outros residentes estão tomando ou tomaram recentemente amantadine ou rimantadine como terapia (**246,247**); entretanto, a frequência com que esses vírus resistentes são transmitidos e seus impactos sobre esforços para o controle da influenza são desconhecidos. Os vírus resistentes a amantadine e rimantadine não são mais virulentos ou transmissíveis que os vírus sensíveis (**248**). A triagem de cepas epidêmicas de influenza A raramente tem detectado vírus resistentes a amantadine e rimantadine (**244,249,250**).

As pessoas que têm infecção pelo influenza A e que são tratadas com amantadine ou rimantadine podem liberar vírus sensíveis no início do curso do tratamento e posteriormente liberar vírus resistentes a droga, especialmente após 5-7 dias de terapia (**199**). Essas pessoas podem se beneficiar da terapia mesmo quando emergem vírus resistentes.

A resistência ao zanamivir e oseltamivir pode ser induzida nos vírus influenza A e B *in vitro* (**251-258**), porém a indução de resistência requer várias passagens em cultura celular. Em contraste, a resistência a amantadine ou rimantadine *in vitro* pode ser induzida com poucas passagens em cultura celular (**259,260**). O desenvolvimento de resistência viral a zanamivir e oseltamivir durante o tratamento tem sido identificada porém não parecer ser frequente (**179,261-264**). Em estudos de tratamento clínico usando oseltamivir, 1,3% dos isolados pós tratamento de pacientes ≥ 13 anos de idade e 8,6% entre pacientes de 1-12 anos tiveram diminuição da suscetibilidade a oseltamivir (**179**). Nenhum isolado com redução da suscetibilidade ao zanamivir foi relatado de experiências clínicas, embora o número de isolados pós tratamento testados seja limitado (**2645**), e o risco para emergência de isolados resistentes a zanamivir não possa ser quantificada (**178**). Apenas um

isolado clínico com suscetibilidade reduzida a zanamivir, obtida de uma criança imunocomprometida sob terapia prolongada, foi relatado (162). Os testes diagnósticos atualmente disponíveis não são ideais para a detecção de resistência clínica, e testes melhores como também mais testes são necessários antes de se tirar conclusões (265). A vigilância pós comercialização para vírus influenza resistentes a inibidor de neuraminidase está sendo realizada.

FONTES DE INFORMAÇÃO A RESPEITO DA INFLUENZA E SUA VIGILÂNCIA

As informações a respeito da vigilância da influenza estão disponíveis através do Sistema de Informação de Voz do CDC (atualização influenza) em (888) 232-3228; Serviço de Informação por Fax do CDC em (888) 232-3299; ou na website do Departamento de Influenza, DVRD, NCID, CDC em <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/wekly.htm>. Durante o período outubro-maio, a informação é atualizada no mínimo a cada semana. Além disso, as atualizações periódicas a respeito da influenza são publicadas no MMWR semanal. Os departamentos de saúde locais e estaduais devem ser consultados a respeito da disponibilidade da vacina contra influenza, acesso aos programas de vacinação, informação a respeito da atividade da influenza na instância local e estadual, e para notificação de surtos de influenza e conselhos a respeito de controle de surto.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS A RESPEITO DO CONTROLE DE INFECÇÃO DA INFLUENZA ENTRE POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

A cada ano, o ACIP fornece informações gerais, atualizadas anualmente a respeito do controle e prevenção da influenza. Outros documentos sobre o controle e prevenção da influenza entre populações específicas (por exemplo, pessoas imunocomprometidas, trabalhadores da saúde, hospitais e viajantes) estão também disponíveis nas seguintes publicações:

- Garner JS. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17: 53-80.
- Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al., Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:587-627.
- Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al., Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for infection control in health care personnel. *Am J Infect Control* 1998;26:289-354.
- Bradley SF, The Long-Term-Care Committee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Prevention of influenza in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:629-37.
- Sneller V-P, Izurieta H, Bridges C, et al. Prevention and control of vaccine-preventable diseases in long-term care facilities. *J Am Med Directors Assoc* 2000;1(Suppl):S2-37.
- American Academy of Pediatrics. 2000 red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000.
- CDC. 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic

infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1999;48(No. RR-10):1-59.

- CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1994;43(No. RR-1):1-38.
- Bodnar UR, Maloney SA, Fielding KL, et al. Preliminary guidelines for the prevention and control of influenza-like illness among passengers and crew members on cruise ships. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Infectious Diseases, 1999.
- CDC. General recommendations for preventing influenza A infection among travelers. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, 2001. Available at <http://www.cdc.gov/travel/feb99.htm>

Referências

1. Simonsen L, Schonberger LB, Stroup DF, Arden NH, Cox NJ. Impact of influenza on mortality in the USA. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RG, eds. Options for the control of influenza III: proceedings of the 3rd International Conference on Options for the Control of Influenza, Cairns, Australia, 4-9 May, 1996. Amsterdam, Holland: Elsevier Science, 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. 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. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499-505.
6. 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.
7. Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798-811.
8. Glezen WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics [Review]. *Epidemiol Rev* 1982;4:25-44.
9. Office of Technology Assessment. Cost effectiveness of influenza vaccination. Washington, DC: US Congress, Office of Technology Assessment, 1981.
10. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:908-13.
11. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. Effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889-93.
12. Campbell DS and Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a

- healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408-14.
13. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1655-63.
 14. 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.
 15. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. Efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. CDC. Vaccine-preventable diseases: improving vaccination coverage in children, adolescents, and adults: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. *MMWR* 1999;48(RR-8):1-15
 20. CDC. Use of standing orders programs to increase adult vaccination rates: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(No. RR-1):15-26
 21. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al., eds. *Fields virology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996;1397-445.
 22. 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.
 23. Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man [Review]. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529-49.
 24. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277-82.
 25. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26-37.
 26. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000;31:1166-9.
 27. Monto A, Gravenstein S, Elliot M, Colopy M, Cobb M, Freud B. Clinical predictors of an acute influenza epidemic with laboratory confirmation [Abstract 277]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA. September 1999.
 28. Orenstein WA, Fernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field:

- further observations. *Epidemiol Rev* 1988;10:212-41.
29. Douglas RG Jr. Influenza in man. In: Kilbourne, ED, ed. *Influenza viruses and influenza*. New York, NY: Academic Press, Inc., 1975;395-418.
 30. Noble GR. Chapter 2: Epidemiological and clinical aspects of influenza. In: Beare AS, ed. *Basic and applied influenza research*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1982:27-38.
 31. Eickhoff TC, Sherman IL, Serfling RE. Observations on excess mortality associated epidemic influenza. *JAMA* 1961;176:776-82.
 32. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982;142:85-9.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-64.
 36. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *New Engl J Med* 2000;342:232-9.
 37. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. Burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-64.
 38. Simonsen L, Fukuda, K, Schonberger LB, Cox NJ. Impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181:831-7.
 39. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. Impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944-50.
 40. 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.
 41. National Center for Health Statistics. *Health, United States, 1998*. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, CDC, 1998; DHHS publication no. (PHS) 98-1232.
 42. Kilbourne ED. *Influenza*. New York, NY: Plenum Medical Book Company, 1987.
 43. CDC. Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative. *MMWR* 1999;48:996-8
 44. 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.
 45. Oxford JS, Schild GC, Potter CW, Jennings R. Specificity of the anti-

- haemagglutinin antibody response induced in man by inactivated influenza vaccine and by natural infection. *Journal of Hygiene* 1979;82:51-61.
46. Potter CW, Oxford JS. Determinants of immunity to influenza infection in man. *Br Med Bull* 1979;35:69-75.
 47. Hirota Y, Kaji M, Ide S, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997;15:962-7.
 48. Palache AM. Influenza vaccines: a reappraisal of their use. *Drugs* 1997;54:841-56.
 49. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000;18:957-1030.
 50. Smith JW, Pollard R. Vaccination against influenza: a five-year study in the Post Office. *Journal of Hygiene* 1979;83:157-70.
 51. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, et al. Immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:295-302.
 52. 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.
 53. McElhaney JE, Beattie BL, Devine R, Grynock R, Toth EL, Bleackley RC. Age-related decline in interleukin 2 production in response to influenza vaccine. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:652-8.
 54. Nichol KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-76.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Riddough MA, Sisk JE, Bell JC. Influenza vaccination: cost-effectiveness and public policy. *JAMA* 1983;249:3189-95.
 58. Nichol KL. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:749-59.
 59. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000;106:973-6.
 60. White T, Lavoie S, Nettleman MD. Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children. *Pediatrics* 1999;103:1273.
 61. CDC. Influenza and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged >65 years, United States, 1973-93. *MMWR* 1995;44:506-7, 513-5

62. Singleton JA, Lu PJ. Influenza vaccination levels in the United States, 1998. In: Abstracts of the 35th National Immunization Conference. Atlanta, GA: CDC, 2001 (in press).
63. US Department of Health and Human Services, 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.
64. CDC. Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults aged >65 years in the United States, 1999. MMWR 2001 (in press).
65. CDC. Implementation of the Medicare influenza vaccination benefit--United States, 1993. MMWR 1994;43:771-3
66. Singleton JA, Greby SM, Wooten KG, Walker FJ, Strikas R. Influenza, pneumococcal, and tetanus toxoid vaccination of adults--United States, 1993-1997. In: CDC Surveillance Summaries, September 22, 2000. MMWR 2000;49(No. SS-9):39-62
67. US Department of Health and Human Services. Healthy people 2010 (conference ed., in 2 vols). Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2000.
68. Buikema AR, Singleton JA, Sneller VP, Strikas RA. Influenza vaccination in nursing homes, United States, 1995 and 1997 [Abstract P2-49]. Options for the Control of Influenza IV. Crete, Greece. September 2000.
69. Zadeh MM, Bridges CB, Thompson WW, Arden NA, Fukuda K. Influenza outbreak detection and control measures in nursing homes in the United States. J Am Geriatr Soc 2000;48:1310-15.
70. Kramarz P, DeStafano F, Gargiullo PM, et al. Influenza vaccination in children with asthma in health maintenance organizations. Vaccine 2000;18:2288-94.
71. Chung EK, Casey R, Pinto-Martin JA, Pawlowski NA, Bell LM. Routine and influenza vaccination rates in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;80:318-22.
72. Walker FJ, Singleton JA, Lu PJ, Strikas RA. Influenza vaccination of health care workers in the United States, 1989-97 [Abstract]. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:113.
73. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. J Infect Dis 1997;175:1-6.
74. Carmen WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomized controlled trial. Lancet 2000;355:93-7.
75. Singleton JA, Lu PJ, Ndiaye SM, Strikas RA. Influenza vaccination of pregnant women in the United States [Abstract W71-8]. Options for the Control of Influenza IV, Crete, Greece, September 2000.

76. Yeager DP, Toy EC, Baker B III. Influenza vaccination in pregnancy. *Am J Perinatol* 1999;16:283-6.
77. Gonik B, Jones T, Contreras D, Fasano N, Roberts C. Obstetrician-gynecologist's role in vaccine-preventable diseases and immunization. *Obstet Gynecol* 2000;96:81-4.
78. CDC. Notice to readers: assessing adult vaccination status at age 50 years. *MMWR* 1995;44:561-3.
79. Fedson DS. Adult immunization: summary of the National Vaccine Advisory Committee report. *JAMA* 1994;272:1133-7.
80. HYPERLINK "mm4927a4.htm"
81. CDC. Notice to readers: delayed supply of influenza vaccine and adjunct ACIP influenza vaccine recommendations for the 2000-01 season. *MMWR* 2000;49:619-22
82. CDC. Notice to readers: updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices in response to delays in supply of influenza vaccine for the 2000-01 season. 2000;49:888-92. Erratum: *MMWR* 2000;49:916.
83. 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.
84. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA* 1919;72:978-80.
85. Widelock D, Csizmas L, Klein S. Influenza, pregnancy, and fetal outcome. *Public Health Rep* 1963;78:1-11.
86. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172-5.
87. Shahab SZ, Glezen WP. Influenza virus. In: Gonik B, ed. *Viral diseases in pregnancy*. New York, NY: Springer-Verlag, 1994:215-23.
88. Schoenbaum SC, Weinstein L. Respiratory infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1979;22:293-300.
89. 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.
90. Kort BA, Cefalo RC, Baker WV. Fatal influenza A pneumonia in pregnancy. *Am J Perinatol* 1986;3:179-82.
91. 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.
92. 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.
93. CDC. Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as

- a preservative. *MMWR* 1999;48:996-8
94. CDC. Notice to readers: summary of the joint statement on thimerosal in vaccines. *MMWR* 2000;49:622-31.
 95. Couch RB. Editorial response: influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:548-51.
 96. Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, et al. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 1998;16:1039-42.
 97. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999;281:901-7.
 98. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441-6.
 99. Safrin S, Rush JD, Mills J. Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1990;98:33-7.
 100. Radwan H, Ellison R. Severe influenza pneumonia in HIV patients during 1997-1998 influenza season [Abstract 305 Sa]. Poster presentation at Infectious Diseases Society of America 36th Annual Meeting, Denver, CO, November 12-15, 1998.
 101. 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.
 102. 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.
 103. 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.
 104. Kroon FP, van Dissel JP, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine* 2000;18:3040-49.
 105. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, Farzadegan H, Margolick J, Clements ML. Influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. *JAMA* 1989;262:779-83.
 106. Ho DD. HIV-1 viraemia and influenza [Letter]. *Lancet* 1992;339:1549.
 107. 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.
 108. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, Margolick JB, Saah AJ. 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.

109. 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.
110. 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.
111. Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS, Jones JL, Ward JW, Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Investigators. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *AIDS* 2000;14:2781-5.
112. Gunthard HF, Wong JK, Spina C, et al. Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000;181:522-31.
113. CDC. Surveillance for influenza--United States, 1994-95, 1995-96, and 1996-97 seasons. *MMWR* 2000;49(No. SS-3):13-28.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Künzel W, Glathe H, Engelmann H, Van Hoecke Ch. 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.
118. Feery BJ, Cheyne IM, Hampson AW, Atkinson MIE. Antibody response to one and two doses of influenza virus subunit vaccine. *Med J Aust* 1976;1:186-9.
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. Howells CHL, Evans AD, Vesselinova-Jenkins C. Effect of two doses of influenza vaccine in stimulating antibody in volunteers. *Lancet* 1973;1:1436-8.
122. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, et al. Determination of deltoid fat pad thickness: implications for needle length in adult immunization. *JAMA*

1997;277:1709-11.

123. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1994;43(No. RR-1):1-36.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Scheifele DW, Bjornson G, Johnson J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. Can Med Assoc J 1990;142:127-30.
128. Barry DW, Mayner RE, Hochstein HD, et al. Comparative trial of influenza vaccines. II. Adverse reactions in children and adults. Am J Epidemiol 1976;104:47-59.
129. Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, Taylor JW, Foy HM, Fox JP. Safety of influenza vaccination in allergic children. J Infect Dis 1997;136:S652-5.
130. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. J Pediatr 1998;133:624-8.
131. Murphy KR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children hypersensitive to egg proteins. J Pediatr 1985;106:931-3.
132. Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. Contact Dermatitis 1991;24:6-10.
133. Kirkland LR. Ocular sensitivity to thimerosal: a problem with hepatitis B vaccine? South Med J 1990;83:497-9.
134. 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.
135. 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.
136. Ropper AH. Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 1992;326:1130-6.
137. 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.
138. 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.

139. 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 040]. *Post Marketing Surveillance* 1992;6:5-6.
140. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797-802.
141. Flewett TH, Houtt JG. Influenzal encephalopathy and postinfluenzal encephalitis. *Lancet* 1958;2:11-5.
142. Horner FA. Neurologic disorders after Asian influenza. *N Engl J Med* 1958;258:983-5.
143. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, et al. Spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case control study. *Neurology* 1998;51:1110-5.
144. Guarino M, Casmiro M, D'Alessandro R. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1998;17:296-302.
145. 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.
146. 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):S151-5.
147. Barohn RJ, Saperstein DS. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [Review]. *Semin Neurol* 1998;18:49-61.
148. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(No. RR-8):1-24.
149. 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.
150. 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.
151. Fedson DS, Wajda A, Nicol JP, Roos LL. Disparity between influenza vaccination rates and risks for influenza-associated hospital discharge and death in Manitoba in 1982-1983. *Ann Intern Med* 1992;116:550-5.
152. Fedson DS, Houck P, Bratzler D. Hospital-based influenza and pneumococcal vaccination: Sutton's Law applied to prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:692-99.
153. 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.
154. Maassab HF, DeBorde DC. Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. *Vaccine* 1985;3:355-69.
155. 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.
156. Potter CW. Attenuated influenza virus vaccines. *Med Virol* 1994;4:279-92.
157. Clements ML, Stephens I. 38: New and improved vaccines against influenza. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cobon GS, eds. *New Generation Vaccines*. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, 1997:545-70.
158. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr, Palmer PS, Wright PF. Randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
159. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. Efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
160. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000;136:168-75.
161. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:137-44.
162. Mullooly JP, Barker WH. Impact of type A influenza on children: a retrospective study. *Am J Public Health* 1982;72:1008-16.
163. 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.
164. Cooney MK, Fox JP, Hall CE. 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.
165. 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.
166. Glezen WP. Morbidity associated with the major respiratory viruses. *Pediatr Ann* 1990;19:535-6, 538, 540.
167. Anonymous. Rapid diagnostic tests for influenza. *Medical Letter* 1999;41:121-2.
168. Tominack RL, Hayden FG. Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:459-78.
169. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the

- neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997;337:874-80.
170. MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;352:1877-81.
 171. Mäkelä MJ, Pauksens K, Rostila T, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000;40:42-8.
 172. Matsumoto K, Ogawa N, Nerome K, et al. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. *Antiviral Ther* 1999;4:61-8.
 173. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180:254-61.
 174. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001;161:212-7.
 175. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1016-24.
 176. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:1845-50.
 177. Hendrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410-17.
 178. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
 179. Glaxo Wellcome, Inc. Relenza® (zanamivir for inhalation) [Package insert]. Research Triangle Park, NC: Glaxo Wellcome, Inc., 2000.
 180. Roche Laboratories, Inc. Tamiflu™(oseltamivir phosphate) capsules [Package insert]. Nutley, NJ: Roche Laboratories, Inc., 2000.
 181. Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K, et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Invest* 2000;20:337-49.
 182. Osterhaus ADM, Makela MJ, Webster A, Keene ON. Efficacy of inhaled zanamivir in the treatment of influenza B [Abstract 281]. In: Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999:420.
 183. BardsleyElliot A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999;58:851-60.

184. Wellivir R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
185. Hayden FG, Jennings L, Robson R, et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antivir Ther* 2000;5:205-13.
186. Woods JM, Bethell RC, Coates JAV, et al. 4-guanidino-2,4dideoxy-2,3dehydroN acetylneuraminic acid is a highly effective inhibitor both of the sialidase (neuraminidase) and of growth of a wide range of influenza A and B viruses in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1473-9.
187. Hayden FG, Rollins BS, Madren LK. Antiinfluenza virus activity of the neuraminidase inhibitor 4guanidinoNeu5Ac2en in cell culture and in human respiratory epithelium. *Antiviral Res* 1994;25:123-31.
188. Mendel DB, Tai CY, Escarpe PA, et al. Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071 protects mice and ferrets against influenza infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:640-6.
189. Sidwell RW, Huffman JH, Barnard DL, et al. Inhibition of influenza virus infections in mice by GS4104, an orally effective influenza virus neuraminidase inhibitor. *Antiviral Res* 1998;37:107-20.
190. Hayden FG, Rollins BS. In vitro activity of the neuraminidase inhibitor GS4071 against influenza viruses [Abstract 159]. *Antiviral Res* 1997;34:A86.
191. Mendel DB, Tai CY, Escarpe PA, et al. GS 4071 is a potent and selective inhibitor of the growth and neuraminidase activity of influenza A and B viruses in vitro [Abstract 111]. *Antiviral Res* 1997;34:A73.
192. Ryan DM, Ticehurst J, Dempsey MH, Penn CR. Inhibition of influenza virus replication in mice by GG167 (4-guanidino-2,4dideoxy-2,3dehydro-Nacetylneuraminic acid) is consistent with extracellular activity of viral neuraminidase (sialidase). *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2270-5.
193. Ryan DM, Ticehurst J, Dempsey MH. GG167 (4-guanidino-2,4dideoxy-2,3dehydroN acetylneuraminic acid) is a potent inhibitor of influenza virus in ferrets. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2583-4.
194. Food and Drug Administration. Subject: safe and appropriate use of influenza drugs [Public Health Advisory]. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2000. Available at: "<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/influenza.htm>"
195. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clinical Infect Dis* 1998;26:1418-24.
196. Nicholson KG. Use of antivirals in influenza in the elderly: prophylaxis and therapy. *Gerontology* 1996;42:280-9.
197. Wintermeyer SM, Nahata MC. Rimantadine: a clinical perspective. *Ann Pharmacother* 1995;29:299-310.

198. Martin C, Mahoney P, Ward P. Oral oseltamivir reduces febrile illness in patients considered at high risk of influenza complications [Abstract W22-7]. Options for the Control of Influenza IV, Crete, Greece, September 2000.
199. Thompson J, Fleet W, Lawrence E, Peirce E, Morris L, Wright P. Comparison of acetaminophen and rimantadine in the treatment of influenza A infection in children. *J Med Virol* 1987;21:249-55.
200. Hall CB, Dolin R, Gala CL, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics* 1987;80:275-82.
201. Guay DRP. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes: a tolerability perspective. *Drugs Aging* 1994;5:8-19.
202. Patriarca PA, Kater NA, Kendal AP, Bregman DJ, Smith JD, Sikes RK. Safety of prolonged administration of rimantadine hydrochloride in the prophylaxis of influenza A virus infections in nursing homes. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:101-3.
203. Arden NH, Patriarca PA, Fasano MB, et al. Roles of vaccination and amantadine prophylaxis in controlling an outbreak of influenza A (H3N2) in a nursing home. *Arch Intern Med* 1988;148:865-8.
204. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-5.
205. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336-43.
206. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families: Zanamivir Family Study Group. *New Eng J Med* 2000;343:1282-9.
207. Schilling M, Povinelli L, Krause P, et al. Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks. *Vaccine* 1998;16:1771-4.
208. Lee C, Loeb M, Phillips A, et al. Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home. *Infect control Hosp Epidemiol* 2000;21:700-4.
209. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J, et al. Utility of zanamivir (Z) for the treatment and prophylaxis of concomitant influenza A (IA) and B (IB) infection in a complex continuing care (CCC) and medical rehabilitation (MR) population [Abstract 1701]. In: Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999:637.
210. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D, et al. Multicenter prospective double-blind randomized controlled trial comparing the relative safety and efficacy of zanamivir to rimantadine for nursing home influenza outbreak control [Abstract W23-7]. Options for the Control of Influenza IV, Crete, Greece, September 2000.

211. Health Canada. Experience with oseltamivir in the control of a nursing home influenza B outbreak. *Can Commun Dis Rep* 2001;27:37-40.
212. McGeer AJ, Lee W, McArthur M, et al. Use of zanamivir to control an outbreak of influenza A in a nursing home [Abstract 609]. *Clin Infect Dis* 2000;31:318.
213. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49 (in press).
214. Webster A, Boyce M, Edmundson S, Miller I. Coadministration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of antihaemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(suppl 1):51-8.
215. Patriarca PA, Arden NH, Koplan JP, Goodman RA. Prevention and control of type A influenza infections in nursing homes: benefits and costs of four approaches using vaccination and amantadine. *Ann Intern Med* 1987;107:732-40.
216. Gomolin IH, Leib HB, Arden NH, Sherman FT. Control of influenza outbreaks in the nursing home: guidelines for diagnosis and management. *J Am Geriatric Society* 1995;43:71-4.
217. Garner JS, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control and Hospital Epidemiol* 1996;17:53-80.
218. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al. Guideline for infection control in health care personnel, 1998. *Am J Infect Control* 1998;26:289-354.
219. Miller JM, Tam TW, Maloney S, et al. Cruise ships: high-risk passengers and the global spread of new influenza viruses. *Clin Infect Dis* 2000;31:433-8.
220. Endo Pharmaceuticals, Inc. Symmetrel capsules and syrup (amantadine hydrochloride) [Package insert]. Dayton, NJ: Endo Pharmaceuticals, Inc., 1998.
221. Forest Pharmaceuticals. Flumadine® syrup (rimantadine hydrochloride syrup) [Package insert]. St. Louis, MO: Forest Pharmaceuticals, 1998.
222. Keyser LA, Karl M, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1485-88.
223. Soung L-S, Ing TS, Daugirdas JT, et al. Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1980;93(Part 1):46-9.
224. Capparelli EV, Stevens RC, Chow MSS, Iazard M, Wills RJ. Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:536-41.
225. Cass LMR, Efthymiopoulos C, Marsh J, Bye A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of intravenous zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(suppl

- 1):13-9.
226. Calfee DP, Peng AW, Cass LM, Lobo M, Hayden FG. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1616-20.
227. Cass LMR, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36 (suppl 1):1-11.
228. Schnack H, Wewalka F, Guttman G. Liver function during amantadine hydrochloride medication in compensated liver disease. *Internationale Zeitschrift für Klinische Pharmakologie, Therapie, und Toxikologie* 1969;2:185-7.
229. 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.
230. Soo W. Adverse effects of rimantadine: summary from clinical trials. *J Respir Dis* 1989;10:S26-31.
231. 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.
232. Douglas RG Jr. Drug therapy: prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 1990;322:443-50.
233. Aoki FY, Sitar DS. Amantadine kinetics in healthy elderly men: implications for influenza prevention. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:137-44.
234. Aoki FY, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:35-51.
235. 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.
236. Wills RJ. Update on rimantadine's clinical pharmacokinetics. *J Respir Dis* 1989; 10(suppl):S20-5.
237. Newman SP, Brown J, Pickford M, Fayinka S, Cass L. Deposition pattern in the respiratory tract of the neuraminidase inhibitor zanamivir; a gamma scintigraphic study [Abstract H134]. In: Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:237.
238. Cass LMR, Brown J, Pickford M, et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(suppl 1):21-31.
239. He G, Massarella J, Aitken M, et al. Pharmacokinetics and safety of the oral neuraminidase inhibitor Ro 640796/GS4104 when administered concurrently with cimetidine or probenecid in healthy subjects [Abstract P17]. *J Antimicrob Chemother* 1999;44(suppl A):44.

240. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. Controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982;307:580-4.
241. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza. *JAMA* 1999;282:1240-6.
242. Krishon 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.
243. Daniel MJ, Barnett JM, Pearson BA. Low potential for drug interactions with zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(suppl 1):41-50.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. Hayden FG, Hay AJ. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;176:119-30.
250. 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.
251. Ziegler T, Hemphill ML, Ziegler ML, et al. Low incidence of rimantadine resistance in field isolates of influenza A viruses. *J Infect Dis* 1999;180:935-9.
252. Gubareva LV, Robinson MJ, Bethell RC, Webster RG. Catalytic and framework mutations in the neuraminidase active site of influenza viruses that are resistant to 4-guanidino-Neu5Ac2en. *J Virol* 1997;71:3385-90.
253. Colacino JM, Laver WG, Air GM. Selection of influenza A and B viruses for resistance to 4-guanidino-Neu5Ac2en in cell culture. *J Infect Dis* 1997;176(suppl 1):S66-8.
254. Gubareva LV, Bethell R, Hart GJ, Murti KG, Penn CR, Webster RG. Characterization of mutants of influenza A virus selected with the neuraminidase inhibitor 4-guanidino-Neu5Ac2en. *J Virol* 1996;70:1818-27.

255. Blick TJ, Tiong T, Sahasrabudhe A, et al. Generation and characterization of an influenza virus neuraminidase variant with decreased sensitivity to the neuraminidase specific inhibitor 4-guanidino-Neu5Ac2en. *Virology* 1995;214:475-84.
256. McKimmBreschkin JL, Blick TJ, Sahasrabudhe A, et al. Generation and characterization of variants of NWS/G70C influenza virus after in vitro passage in 4-amino-Neu5Ac2en and 4-guanidino-Neu5Ac2en. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:40-6.
257. Staschke KA, Colacino JM, Baxter AJ, et al. Molecular basis for the resistance of influenza viruses to 4-guanidino-Neu5Ac2en. *Virology* 1995;214:642-6.
258. McKimmBreschkin JL, Sahasrabudhe A, Blick TJ, et al. Mutations in a conserved residue in the influenza virus neuraminidase active site decreases sensitivity to Neu5Ac2en-derived inhibitors. *J Virol* 1998;72:2456-62.
259. Tai CY, Escarpe PA, Sidwell RW, et al. Characterization of human influenza virus variants selected in vitro in the presence of the neuraminidase inhibitor GS 4071. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3234-41.
260. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. Molecular basis of the specific antiinfluenza action of amantadine. *EMBO J* 1985;4:3021-4.
261. Appleyard G. Amantadine resistance as a genetic marker for influenza viruses. *J Gen Virol* 1977;36:249-55.
262. Barnett JM, Cadman A, Gor D. Zanamivir susceptibility monitoring and characterization of influenza virus clinical isolates obtained during phase II clinical efficacy studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:78-87.
263. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998;178:1257-62.
264. Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, Soo-Hoo Y, Hayden FG. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis* 2001;183:523-31.
265. Jackson HC, Roberts N, Wang M, Belshe R. Management of influenza: use of new antivirals and resistance in perspective. *Clin Drug Invest* 2000;20:447-54.
266. Tisdale M. Monitoring of viral susceptibility: new challenges with the development of influenza NA inhibitors. *Rev Med Virol* 2000;10:45-55.

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.

Educação Continuada

1. Qual das afirmações abaixo é verdadeira a respeito do ônus da influenza nos Estados Unidos?
 - A. As taxas de infecção pelo vírus da influenza são mais altas entre crianças.
 - B. Em média, >100.000 hospitalizações relacionadas a influenza ocorrem a cada ano.
 - C. As adultos idosos contribuem com >90% dos óbitos devido a influenza.
 - D. Os óbitos por pneumonia e influenza têm aumentado nos anos recentes.
 - E. Todas as afirmações acima são verdadeiras a respeito do ônus da influenza nos Estados Unidos.
2. Qual é a principal opção para a redução do impacto da influenza nos Estados Unidos?
 - A. Antibióticos.
 - B. Suplementos vitamínicos.
 - C. Vacina contra a influenza
 - D. Agentes antivirais.
 - E. Melhoria da qualidade do ar ambiente.
3. Qual das seguintes é verdadeira a respeito da vacina contra influenza?
 - A. A vacina contra influenza contém duas cepas do vírus influenza.
 - B. Os vírus da vacina contra influenza são cultivados em células tissulares diplóide humana.
 - C. A efetividade da vacina contra influenza não é influenciada pela idade do receptor.
 - D. A vacina contra influenza tem se mostrado 70%-90% efetiva na prevenção da influenza entre pessoas saudáveis <65 anos.
 - E. Todas as afirmações acima são verdadeiras a respeito da vacina contra influenza.
4. Qual dos seguintes melhor descreve a vacina contra influenza licenciada atualmente?
 - A. Vírus inativado.
 - B. Vírus vivo atenuado.
 - C. Toxóide.
 - D. Conjugado de proteína.
 - E. DNA clonado.
5. Qual dos seguintes grupos devem receber duas doses de vacina contra influenza durante a mesma estação?
 - A. Pessoas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.
 - B. Pessoas idosas que residem em centros de saúde extensivos.
 - C. Crianças não vacinadas <9 anos de idade que recebem vacina influenza pela primeira vez.
 - D. Trabalhadores de serviços de saúde.
 - E. Adultos ≥ 50 anos de idade.

6. Quais dos seguintes estão entre os grupos alvo primários para vacinação anual contra influenza?
- A. Crianças com asma.
 - B. Pessoas ≥ 50 anos de idade.
 - C. Prestadores de assistência à saúde.
 - D. Mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre de gestação durante o inverno.
 - E. Todos acima estão entre os grupos alvo primários para vacinação anual contra influenza.
7. Qual é a reação adversa mais comum após a vacinação contra influenza?
- A. Reações alérgicas (p. ex.: angioedema).
 - B. Sensibilidade no local da injeção.
 - C. Uma doença idêntica a influenza.
 - D. Febre.
 - E. Síndrome de Guillain-Barré.
8. Qual das seguintes condições é uma contra-indicação válida ou precaução para o uso da vacina contra influenza?
- A. Administração corrente de antibióticos.
 - B. Amamentação.
 - C. Alergia severa a um componente da vacina.
 - D. Administração recente de produtos sanguíneos contendo anticorpos (p. ex.: sangue total ou imunoglobulina).
 - E. Todos acima são contra-indicações ou precauções válidas para o uso da vacina contra influenza.
9. Qual das seguintes afirmativas é verdadeira a respeito dos agentes antivirais para influenza?
- A. Os agentes antivirais para influenza são aprovados apenas para tratamento de infecção pelo influenza A.
 - B. Os agentes antivirais não reduzem a resposta de vacina contra influenza.
 - C. Todos os agentes antivirais para influenza são igualmente efetivos contra os vírus influenza A e B.
 - D. O tratamento da influenza com agentes antivirais requerem um curso de terapia de ≥ 14 dias.
 - E. Os agentes antivirais têm se mostrado redutores do risco de complicações graves relacionadas a influenza.
10. Indique seu local de trabalho.
- A. Departamento de saúde estadual/local.
 - B. Outro local de saúde pública.
 - C. Clínica hospitalar/setor privado.
 - D. Organização de treinamento.
 - E. Instituição acadêmica.
 - F. Outros.
11. O que melhor descreve suas atividades profissionais?
- A. Atenção a paciente – departamento de emergência/urgência.
 - B. Atenção a paciente – paciente internado.

- C. Atenção a paciente – clínica de atenção primária ou consultório.
 - D. Laboratório/farmácia.
 - E. Saúde Pública.
 - F. Outro.
12. Planejo usar essas recomendações como base para ... (indique todos que se apliquem).
- A. Materiais de educação em saúde.
 - B. Política de seguro reembolso .
 - C. Orientações de prática local.
 - D. Política pública.
 - E. Outro.
13. A cada outono, aproximadamente a quantos pacientes você administra vacina contra influenza?
- A. Nenhum.
 - B. 1-5.
 - C. 6-20.
 - D. 21-50.
 - E. 51-100
 - F. >100.
14. Quanto tempo você levou para ler este relatório e responder às questões?
- A. <1 hora
 - B. 1-1.5 hora
 - C. 1.5-2 horas
 - D. >2 horas.
15. Após ler este relatório, sou confidente de que posso descrever o ônus da doença influenza nos Estados Unidos?
- A. Concordo inteiramente.
 - B. Concordo.
 - C. Não concordo nem discordo.
 - D. Discordo.
 - E. Discordo completamente.
16. Após ler este relatório, sou confidente de que posso descrever as características da vacina atualmente licenciada?
- A. Concordo inteiramente.
 - B. Concordo.
 - C. Não concordo nem discordo.
 - D. Discordo.
 - E. Discordo completamente.
17. Após ler este relatório, sou confidente de que posso listar os grupos alvo primários para vacinação anual contra influenza?
- A. Concordo inteiramente.
 - B. Concordo.
 - C. Não concordo nem discordo.
 - D. Discordo.

- E. Discordo completamente.
18. Após a leitura deste relatório, sou confiante de que posso reconhecer as reações adversas mais comuns pós administração da vacina contra influenza.
- A. Concordo inteiramente.
 - B. Concordo.
 - C. Não concordo nem discordo.
 - D. Discordo.
 - E. Discordo completamente.
19. Os objetivos são relevantes para a meta deste relatório.
- A. Concordo inteiramente.
 - B. Concordo.
 - C. Não concordo nem discordo.
 - D. Discordo.
 - E. Discordo completamente.
20. As tabelas são de utilidade.
- A. Concordo inteiramente.
 - B. Concordo.
 - C. Não concordo nem discordo.
 - D. Discordo.
 - E. Discordo completamente.
21. Em geral, a apresentação desse relatório realçou minha habilidade em entender o material.
- A. Concordo inteiramente.
 - B. Concordo.
 - C. Não concordo nem discordo.
 - D. Discordo.
 - E. Discordo completamente.
22. Estas recomendações afetarão minha prática.
- A. Concordo inteiramente.
 - B. Concordo.
 - C. Não concordo nem discordo.
 - D. Discordo.
 - E. Discordo completamente.
23. Como você tomou conhecimento desta atividade de educação continuada?
- A. Internet.
 - B. Anúncio (p. ex.: folha de fatos, capa do MMWR, correspondência ou jornal).
 - C. Colaborador/supervisor.
 - D. Apresentação de conferência.
 - E. Subscrição de MMWR.
 - F. Outro.

Respostas corretas para as questões 1-9.
1. E; 2. C; 3. D; 4. A; 5. C; 6. E; 7. B; 8. C; 9. B

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](#)