

CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE

DA PATOGÊNESE AO MANEJO CLÍNICO DA INFLUENZA: EVIDÊNCIAS ATUAIS SOBRE DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO

From Pathogenesis to Clinical Management of Influenza: Current Evidence on Diagnosis, Prevention, and Treatment

Carlos Walmyr de Mattos Oliveira

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4823-854X>

Doutorando em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Instituição: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz

Endereço: Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: cwcarlosmattos@gmail.com

Júlio Moreira Ribeiro

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário das Américas (FAM)

Endereço: Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil

E-mail: moreiraribeirojulio@gmail.com

Laura Damaceno Sousa Ferreira da Silva

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS)

Endereço: Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: laura.damaceno@hotmail.com

Marcus Tadeu Fernandes Gomes da Silva

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Del Pacífico (UP)

Endereço: Pedro Juan Caballeiro, Departamento del Amambay, Paraguay

E-mail: marcustadeudireito2010@hotmail.com

Ylana Alves de Souza Santos

Graduada em Medicina

Instituição: Universidad Católica Santiago de Guayaquil (UCSG)

Endereço: Guayaquil, Guayas, Equador

E-mail: Ylanaalvesdesouza@gmail.com

Mariselma Argolo Ribeiro

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Afya Salvador

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: selmaribeiro197@gmail.com

RESUMO

A influenza humana constitui uma infecção viral respiratória de grande relevância clínica e epidemiológica, caracterizada por elevada transmissibilidade, sazonalidade marcada e impacto expressivo na morbimortalidade global. Causada predominantemente pelos vírus influenza A e B, destaca-se pela variabilidade antigênica, responsável por epidemias recorrentes e pela necessidade constante de atualização das estratégias de prevenção. A doença apresenta espectro clínico amplo, variando de quadros leves e autolimitados a formas graves, frequentemente complicadas por pneumonia viral primária, infecções bacterianas secundárias e manifestações extrapulmonares, com maior risco em idosos, gestantes, crianças pequenas e indivíduos com comorbidades. A patogênese envolve a interação específica entre o vírus e o epitélio respiratório, com replicação eficiente, dano tecidual e resposta inflamatória sistêmica. Avanços nos métodos diagnósticos, especialmente nas técnicas moleculares, ampliaram a capacidade de confirmação etiológica e vigilância epidemiológica, enquanto a vacinação anual permanece como a principal estratégia preventiva, apesar de limitações relacionadas à variabilidade viral e à resposta imunológica. O tratamento antiviral específico apresenta maior benefício quando instituído precocemente e em populações de maior risco, sendo complementado por medidas de suporte clínico. Esta revisão integra evidências atuais sobre patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, prevenção e tratamento da influenza, reforçando a necessidade de abordagens integradas e atualização contínua das estratégias de manejo clínico e de saúde pública.

Palavras-chave: Influenza; Infecções respiratórias virais; Patogênese; Diagnóstico; Vacinação; Tratamento antiviral.

INTRODUÇÃO

A influenza humana representa uma das infecções virais respiratórias agudas de maior relevância clínica e epidemiológica em escala global, sendo responsável por significativa morbimortalidade anual e por impactos substanciais nos sistemas de saúde (Krammer et al., 2018; Yang et al., 2019). Caracteriza-se por início abrupto de sintomas sistêmicos, como febre, mialgias, cefaleia e mal-estar intenso, associados a manifestações respiratórias, incluindo tosse, odinofagia e congestão nasal (Rewar et al., 2015). Diferentemente de outras viroses respiratórias, a influenza apresenta elevada capacidade de transmissão interpessoal, marcada sazonalidade e potencial para gerar epidemias recorrentes, além de pandemias ocasionais (Krammer et al., 2018; Havlickova et al., 2019). Esses fatores conferem à doença um papel central na agenda de saúde pública, exigindo vigilância contínua e atualização constante das estratégias de prevenção, diagnóstico e manejo clínico (Freitas et al., 2024).

Do ponto de vista etiológico, a influenza é causada por vírus pertencentes à família *Orthomyxoviridae*, sendo os tipos A e B os principais responsáveis pela doença em humanos (Krammer et al., 2018). O vírus influenza A destaca-se pela sua elevada variabilidade genética e pelo amplo reservatório animal, características que favorecem a emergência de novas cepas com potencial pandêmico (Salvesen e Whitelaw, 2021). Estruturalmente, esses vírus possuem envelope lipídico e glicoproteínas de superfície — hemaglutinina e neuraminidase — que desempenham papel fundamental na interação com o hospedeiro, mediando a entrada viral, a replicação intracelular e a liberação das partículas virais (Krammer et al., 2018). A natureza segmentada do genoma viral permite tanto modificações antigênicas graduais quanto rearranjos genéticos abruptos, fenômenos que sustentam a persistência da influenza como desafio contínuo para a imunidade populacional e para o desenvolvimento de intervenções preventivas eficazes (Noda et al., 2018).

A expressão clínica da influenza é variável, abrangendo desde quadros leves e autolimitados até formas graves, complicadas por pneumonia viral primária, infecções bacterianas secundárias e manifestações extrapulmonares (Rewar et al., 2015; Smyk et al., 2022). Grupos específicos, como idosos, crianças pequenas, gestantes, imunossuprimidos e indivíduos com doenças crônicas, apresentam risco significativamente aumentado de complicações, hospitalizações e óbito (Somerville et al., 2018; Felinto et al., 2019). Além disso, mesmo em indivíduos previamente saudáveis, a infecção pode resultar em redução prolongada da capacidade funcional e exacerbação de condições subjacentes, reforçando a importância do reconhecimento precoce da doença e da estratificação adequada do risco clínico (Yang et al., 2019).

O diagnóstico da influenza permanece um componente crítico do manejo clínico e da resposta em saúde pública, particularmente durante os períodos de circulação sazonal e no início de surtos epidêmicos (Freitas et al., 2024). Embora o diagnóstico clínico seja frequentemente suficiente em cenários de alta prevalência, a confirmação laboratorial assume papel estratégico em casos graves, hospitalizados ou em ambientes institucionais, além de contribuir para a vigilância epidemiológica e a caracterização das cepas circulantes (Havlickova et al., 2019). Paralelamente, os avanços nas técnicas diagnósticas, especialmente nos métodos moleculares, ampliaram a capacidade de detecção rápida e precisa do vírus, embora desafios relacionados ao acesso, custo e interpretação dos resultados persistam (Freitas et al., 2024).

A prevenção da influenza baseia-se predominantemente na vacinação anual, estratégia que, apesar de amplamente recomendada, apresenta limitações inerentes à necessidade de previsão antecipada das cepas virais predominantes e à variabilidade da resposta imunológica

entre diferentes populações (Krammer et al., 2018). Estudos de vigilância pós-comercialização têm demonstrado um perfil de segurança favorável das vacinas contra influenza, embora eventos adversos raros devam ser continuamente monitorados (Haber et al., 2019). No âmbito terapêutico, o arsenal antiviral disponível é restrito, e sua efetividade está diretamente relacionada ao início precoce do tratamento, além de ser influenciada por padrões emergentes de resistência viral (Chesnokov et al., 2020; Smyk et al., 2022). Esses fatores reforçam a complexidade do manejo da influenza e a necessidade de abordagens integradas que considerem tanto a fisiopatologia da infecção quanto os determinantes clínicos e epidemiológicos da doença.

Apesar do vasto volume de publicações sobre influenza, a literatura permanece fragmentada, com evidências distribuídas entre estudos básicos, clínicos e epidemiológicos, nem sempre integradas de forma sistemática (Krammer et al., 2018; Smyk et al., 2022). Persistem lacunas relevantes no entendimento da relação entre variabilidade viral, resposta imune do hospedeiro, eficácia das estratégias diagnósticas e impacto clínico das intervenções preventivas e terapêuticas (Chesnokov et al., 2020). Além disso, a rápida evolução do conhecimento científico e a dinâmica mutável do vírus tornam necessária a atualização periódica e crítica das evidências disponíveis, especialmente sob uma perspectiva clínica aplicada (Havlickova et al., 2019).

Diante desse cenário, justifica-se a realização de uma revisão de literatura que integre os principais avanços e consensos atuais sobre a influenza humana, abordando de forma articulada seus mecanismos patogênicos, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e estratégias de prevenção e tratamento (Krammer et al., 2018; Rewar et al., 2015). Assim, o presente artigo tem como objetivo revisar criticamente as evidências contemporâneas sobre a influenza, fornecendo uma síntese abrangente e atualizada que contribua para a compreensão da doença e para o aprimoramento da prática clínica e das ações em saúde pública (Freitas et al., 2024).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter integrativo, desenvolvida com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca da influenza, abrangendo aspectos relacionados à patogênese viral, manifestações clínicas, métodos diagnósticos, estratégias de prevenção e abordagens terapêuticas, com foco no manejo clínico contemporâneo. A opção por uma revisão integrativa justifica-se por permitir a inclusão de diferentes delineamentos de estudo, contemplando investigações experimentais,

observacionais, clínicas e epidemiológicas, o que se mostra adequado diante da complexidade multidimensional do tema proposto.

A formulação da questão norteadora orientou todo o processo metodológico e buscou responder de que maneira os avanços no entendimento da patogênese do vírus influenza têm influenciado as práticas atuais de diagnóstico, prevenção e tratamento da doença em diferentes populações. A partir dessa questão, foi estruturada a estratégia de busca bibliográfica, realizada de forma sistemática em bases de dados eletrônicas amplamente reconhecidas na área da saúde e das ciências biomédicas, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Embase. Essas bases foram selecionadas por sua abrangência, relevância internacional e capacidade de indexar estudos fundamentais sobre virologia, epidemiologia, imunologia, vigilância em saúde, vacinação e terapêutica antiviral.

A busca foi conduzida considerando publicações disponibilizadas entre janeiro de 2015 e dezembro de 2025, período que contempla avanços significativos no conhecimento molecular do vírus influenza, no desenvolvimento de antivirais, na vigilância epidemiológica e na avaliação de estratégias vacinais. Foram incluídos estudos publicados nos idiomas inglês e português. A estratégia de busca combinou descritores controlados e palavras-chave livres, obtidos a partir dos termos Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), relacionados ao tema central. Os principais termos utilizados incluíram “influenza”, “influenza virus”, “pathogenesis”, “diagnosis”, “antiviral treatment”, “vaccination”, “prevention”, “drug resistance” e “clinical management”. Esses descritores foram combinados por meio de operadores booleanos, utilizando-se a lógica AND para associação de diferentes eixos temáticos e OR para inclusão de sinônimos e variações terminológicas, garantindo maior sensibilidade e especificidade da busca.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos originais, revisões narrativas ou sistemáticas e estudos experimentais que abordassem, de forma direta, aspectos da biologia viral, mecanismos patogênicos, resistência antiviral, métodos diagnósticos, vigilância epidemiológica, impacto clínico em grupos específicos (como gestantes, idosos e pacientes com comorbidades), estratégias vacinais e opções terapêuticas para influenza A e B. Foram considerados apenas estudos com texto completo disponível e que apresentassem relevância direta para o objetivo da revisão. Os critérios de exclusão incluíram artigos duplicados, estudos com foco exclusivo em modelos animais sem correlação clínica ou translacional, publicações que abordassem exclusivamente outras viroses respiratórias sem análise comparativa com influenza, bem como trabalhos com informações insuficientes ou desatualizadas em relação ao escopo proposto.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em etapas sequenciais. Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para identificação de publicações potencialmente elegíveis. Em seguida, os artigos selecionados nessa fase foram submetidos à leitura na íntegra, a fim de confirmar sua adequação aos critérios de inclusão e à questão norteadora. A seleção foi conduzida de forma criteriosa, priorizando estudos com maior robustez metodológica, relevância clínica e contribuição conceitual para a compreensão integrada da influenza. Em situações de sobreposição temática, optou-se pela inclusão dos trabalhos mais abrangentes ou atualizados.

A extração dos dados foi realizada de maneira padronizada, contemplando informações relativas aos autores, ano de publicação, delineamento do estudo, população analisada, principais achados e implicações para o diagnóstico, prevenção ou tratamento da influenza. Esses dados foram organizados de forma sistemática para permitir a comparação entre os estudos e a identificação de convergências e divergências nos resultados. Embora não tenha sido aplicada uma ferramenta formal de avaliação de risco de viés, os estudos incluídos foram analisados criticamente quanto à consistência metodológica, clareza dos objetivos, adequação dos métodos e relevância dos resultados, o que subsidiou a interpretação dos achados.

A síntese dos dados foi conduzida por meio de análise qualitativa e descritiva, estruturada em eixos temáticos que refletem os principais componentes do manejo da influenza: fundamentos da patogênese viral, implicações clínicas e epidemiológicas, métodos diagnósticos, estratégias preventivas — com ênfase na vacinação — e abordagens terapêuticas, incluindo antivirais e manejo de complicações. Essa abordagem permitiu integrar evidências provenientes de diferentes contextos e níveis de complexidade, contribuindo para uma visão abrangente e atualizada do tema. Dessa forma, a metodologia adotada assegura rigor científico, coerência interna e alinhamento entre os objetivos propostos e os resultados discutidos ao longo do artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infecção pelo vírus influenza caracteriza-se por padrão sazonal bem definido, com maior incidência nos meses mais frios do ano e comportamento epidemiológico complementar entre os hemisférios Norte e Sul, o que fundamenta estratégias globais de vigilância e atualização anual da composição vacinal diante da constante variabilidade antigênica (Havlickova et al., 2019; Krammer et al., 2018). Os surtos apresentam início abrupto e duração limitada em nível comunitário, porém com impacto prolongado em escala populacional, manifestando-se por aumento do absenteísmo escolar e laboral, maior demanda por atendimentos ambulatoriais e hospitalizações, especialmente entre idosos, crianças pequenas,

gestantes, indivíduos com doenças crônicas e pessoas institucionalizadas (Yang et al., 2019; Somerville et al., 2018). A transmissão ocorre predominantemente por gotículas respiratórias, sendo facilitada em ambientes coletivos, com papel relevante da população pediátrica na disseminação intradomiciliar (Rewar et al., 2015; Krammer et al., 2018). A gravidade das epidemias depende da transmissibilidade e virulência das cepas, da suscetibilidade populacional e da correspondência antigênica com a vacina disponível, enquanto variações mais profundas nas proteínas de superfície do influenza A conferem potencial pandêmico, como observado em eventos históricos associados a padrões atípicos de morbimortalidade (Krammer et al., 2018; Smyk et al., 2022). Embora as pandemias concentrem maior atenção, as epidemias sazonais acumuladas respondem pela maior carga global de doença, incluindo complicações respiratórias e cardiovasculares, com impacto sistêmico relevante sobre a saúde pública (Yang et al., 2019; Felinto et al., 2019).

Patogênese da Infecção pelo Vírus Influenza e Resposta Imune do Hospedeiro

A infecção pelo vírus influenza inicia-se em nível celular pela ligação da hemaglutinina viral aos receptores de ácido siálico presentes na superfície das células epiteliais do trato respiratório, seguida de endocitose mediada por receptor (Krammer et al., 2018). No interior do endossomo, a acidificação promove a clivagem proteolítica da hemaglutinina, desencadeando reorganização estrutural que expõe o domínio de fusão responsável pela liberação do RNA viral no citoplasma (Krammer et al., 2018). Esse processo depende da presença de proteases específicas do ambiente respiratório, o que contribui para a restrição do tropismo viral às células epiteliais (Krammer et al., 2018). Após a liberação do material genético, os complexos ribonucleoproteicos são transportados ao núcleo celular, onde ocorrem a transcrição do RNA de senso positivo e a replicação viral (Noda et al., 2018). As proteínas recém-sintetizadas são direcionadas à superfície apical da célula infectada, culminando no brotamento de novos vírions para o lúmen das vias aéreas (Krammer et al., 2018).

A infecção estabelece-se inicialmente no trato respiratório superior por meio da inalação de partículas aerossolizadas, acometendo predominantemente células ciliadas do epitélio respiratório (Krammer et al., 2018). O dano epitelial resultante, caracterizado pelo desnudamento da superfície mucosa, explica grande parte da sintomatologia clínica e contribui para a suscetibilidade a infecções bacterianas secundárias (Rewar et al., 2015). O período de incubação é curto, geralmente entre 48 e 72 horas, e a disseminação pode alcançar os pulmões, mantendo-se, contudo, majoritariamente confinada à camada epitelial (Rewar et al., 2015). Apesar dessa limitação anatômica, o influenza distingue-se de outros vírus respiratórios pela associação frequente com manifestações sistêmicas, como febre, mal-estar e mialgias,

atribuídas à liberação de mediadores inflamatórios (Krammer et al., 2018). Em cepas altamente patogênicas, como o H5N1, a produção exacerbada de citocinas tem sido implicada na toxicidade aguda e na gravidade do quadro clínico (Smyk et al., 2022).

A resposta imune ao influenza envolve mecanismos integrados de imunidade sistêmica e de mucosa, com participação coordenada de células B e células T (Krammer et al., 2018). A resposta humoral é direcionada principalmente contra as proteínas de superfície hemaglutinina e neuraminidase, sendo os epítomos reconhecidos na hemaglutinina majoritariamente localizados em sua região globular (Krammer et al., 2018). Esses epítomos constituem os principais alvos de anticorpos capazes de inibir a hemaglutinação, os quais apresentam forte correlação com a atividade neutralizante (Krammer et al., 2018). Os títulos séricos desses anticorpos são amplamente utilizados como marcadores de suscetibilidade à infecção clínica e como parâmetro indireto de proteção induzida por vacinas, especialmente em indivíduos sem exposição prévia ou diante do surgimento de cepas antigenicamente distintas (Haber et al., 2019).

Entretanto, em indivíduos com imunidade prévia natural ou vacinal, a relação entre níveis séricos de anticorpos inibidores de hemaglutinação e proteção clínica torna-se menos previsível (Krammer et al., 2018). Evidências indicam que a imunidade de mucosa, particularmente mediada por anticorpos IgA neutralizantes, reflete de forma mais acurada a suscetibilidade à infecção (Krammer et al., 2018). Modelos experimentais demonstram que a administração passiva de IgA confere proteção eficaz contra o estabelecimento da infecção e o dano epitelial no trato respiratório superior, enquanto a IgG exerce papel protetor predominante no parênquima pulmonar, reforçando a compartimentalização funcional da resposta imune (Krammer et al., 2018).

O interesse crescente na indução de anticorpos amplamente neutralizantes direcionados a regiões mais conservadas da haste da hemaglutinina reflete uma estratégia promissora para superar a variabilidade antigênica do vírus (Krammer et al., 2018; Smyk et al., 2022). Embora esses achados sustentem a perspectiva de uma vacina de amplo espectro, tal abordagem ainda não se traduz em aplicação clínica consolidada (Smyk et al., 2022). Paralelamente, o papel da imunidade mediada por células T, que reconhecem principalmente proteínas internas mais conservadas do vírus, permanece menos definido em humanos (Krammer et al., 2018). Ainda assim, há consenso quanto à sua importância na eliminação da infecção, que ocorre de maneira relativamente consistente entre oito e dez dias após a exposição, além de possível contribuição para a redução da gravidade e da duração do quadro clínico (Krammer et al., 2018).

Manifestações Clínicas e Complicações Associadas à Infecção pelo Vírus Influenza

A influenza manifesta-se predominantemente como uma infecção respiratória aguda, caracterizada por rinorreia, odinofagia, tosse e, ocasionalmente, conjuntivite, com início súbito após período de incubação curto, geralmente entre 48 e 72 horas (Rewar et al., 2015; Krammer et al., 2018). A transmissão está fortemente associada ao contato próximo com indivíduos sintomáticos e à circulação comunitária do vírus (Krammer et al., 2018). Diferentemente de outras viroses respiratórias, a influenza distingue-se pela intensidade das manifestações sistêmicas, incluindo febre elevada, fadiga acentuada, mialgias e mal-estar geral, que contribuem de forma significativa para a limitação funcional durante a fase aguda da doença (Krammer et al., 2018). Embora o espectro sintomático possa variar conforme a idade, observa-se que manifestações como irritabilidade em crianças pequenas correspondem, em adultos, a cefaleia, mialgia e sensação pronunciada de prostração (Rewar et al., 2015).

Os sintomas sistêmicos tendem a regredir em poucos dias, enquanto as manifestações respiratórias, especialmente a tosse, frequentemente persistem por períodos mais prolongados (Rewar et al., 2015). Após a resolução da fase aguda, é comum um atraso no retorno aos níveis habituais de atividade, associado a redução transitória da função pulmonar (Krammer et al., 2018). Indivíduos fisicamente ativos podem apresentar queda sustentada no desempenho por semanas, enquanto, em idosos, a apresentação clínica pode ser menos exuberante do ponto de vista respiratório, predominando declínio funcional global, anorexia e redução da atividade basal (Yang et al., 2019). A variabilidade clínica entre diferentes epidemias é relevante, com cepas distintas associadas a graus variados de sintomatologia e proporções diferentes de infecção subclínica, especialmente em populações pediátricas (Havlickova et al., 2019).

Ao exame físico, os indivíduos acometidos geralmente apresentam aspecto toxêmico, congestão nasal, sudorese, tosse, conjuntivite não purulenta e eritema faríngeo difuso (Rewar et al., 2015). A ausculta pulmonar pode revelar estertores esparsos, roncos ou sibilos não localizados; a presença de achados focais sugere complicações pulmonares, particularmente pneumonia associada a sobreinfecção bacteriana (Krammer et al., 2018). A dor muscular é frequentemente desencadeada à palpação, sobretudo em grandes grupos musculares, enquanto manifestações gastrintestinais são incomuns e exantemas não fazem parte do quadro clínico típico da influenza (Rewar et al., 2015).

As complicações associadas à influenza concentram-se de forma desproporcional em indivíduos com maior vulnerabilidade, incluindo idosos, pacientes com doenças cardiopulmonares crônicas, imunossuprimidos e gestantes, especialmente no segundo e terceiro trimestres (Somerville et al., 2018; Yang et al., 2019). Entretanto, registros recentes demonstram ocorrência de desfechos fatais também em crianças previamente saudáveis,

reforçando a imprevisibilidade da evolução clínica (Felinto et al., 2019). A pneumonia representa a complicação mais frequente e relevante, podendo ocorrer como pneumonia viral primária, pneumonia bacteriana secundária ou forma mista (Krammer et al., 2018; Rewar et al., 2015). A pneumonia viral primária caracteriza-se por dispneia progressiva, febre persistente e hipoxemia, associada a intensa resposta inflamatória alveolar, destruição epitelial e elevada carga viral pulmonar, como observado em pandemias históricas e em infecções por cepas altamente patogênicas (Krammer et al., 2018; Smyk et al., 2022).

A pneumonia bacteriana secundária ou mista geralmente apresenta curso bifásico, com recrudescência dos sintomas após aparente melhora inicial (Rewar et al., 2015). Esse fenômeno é favorecido pelo dano epitelial e pela disfunção do mecanismo mucociliar induzidos pelo vírus, além de possíveis interações sinérgicas entre patógenos bacterianos e o influenza, que potencializam a replicação viral (Krammer et al., 2018; Smyk et al., 2022). O risco dessas complicações é particularmente elevado em idosos e em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (Yang et al., 2019). Outras manifestações respiratórias incluem laringotraqueobronquite em crianças e otite média, frequentemente associada à coinfeção bacteriana (Rewar et al., 2015).

Embora a replicação viral permaneça majoritariamente restrita ao epitélio respiratório, a influenza está associada a um amplo espectro de complicações extrapulmonares (Krammer et al., 2018). A miosite, mais frequentemente observada na influenza B, pode cursar com dor muscular intensa, elevação acentuada de creatina fosfoquinase e mioglobínúria, com risco de insuficiência renal aguda (Krammer et al., 2018). Comprometimento cardíaco, como mio ou pericardite, é menos comum, porém há associação consistente entre epidemias de influenza e aumento de hospitalizações por causas cardiovasculares (Yang et al., 2019). Complicações neurológicas incluem encefalomielite desmielinizante aguda, encefalite, mielite transversa e, em raros casos, síndrome de Guillain-Barré (Krammer et al., 2018). A síndrome de Reye, anteriormente associada ao uso de ácido acetilsalicílico em crianças com influenza, tornou-se evento excepcional após a contraindicação desse fármaco no manejo de infecções virais pediátricas, ilustrando o impacto direto de intervenções preventivas baseadas em evidências na redução de desfechos graves (Rewar et al., 2015).

Achados Laboratoriais, Estratégias Diagnósticas e Medidas de Profilaxia da Influenza

O estabelecimento do diagnóstico microbiológico da influenza possui implicações relevantes tanto no manejo clínico individual quanto no controle em saúde pública, especialmente no início da sazonalidade, quando a extensão da circulação viral e os subtipos

predominantes ainda não estão claramente definidos (Krammer et al., 2018). A confirmação etiológica adquire importância adicional em casos graves ou complicados, em pacientes hospitalizados e em ambientes fechados, como hospitais e instituições de longa permanência, nos quais a implementação precoce de medidas de controle de infecção pode impactar significativamente a transmissão e os desfechos clínicos (Rewar et al., 2015; Yang et al., 2019).

A detecção do vírus influenza é mais sensível a partir de amostras da nasofaringe, obtidas por técnica adequada de swab profundo e transporte rápido em meio apropriado para preservação da viabilidade viral (Krammer et al., 2018). Os testes rápidos baseados na detecção de antígenos apresentam elevada especificidade, porém sensibilidade moderada, variando geralmente entre 50% e 70%, sendo fortemente dependentes da coleta precoce da amostra, idealmente nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas (Rewar et al., 2015). Embora historicamente o isolamento viral em cultura celular ou em ovos embrionados tenha sido considerado o padrão para confirmação diagnóstica, essa abordagem apresenta limitações práticas em função do tempo necessário para obtenção dos resultados (Smyk et al., 2022).

Atualmente, os métodos moleculares baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) constituem a principal estratégia diagnóstica, combinando alta sensibilidade e especificidade com a possibilidade de identificação do tipo e, em alguns casos, do subtipo viral (Krammer et al., 2018; Smyk et al., 2022). Ensaio multiplex ampliam essa utilidade ao permitir a detecção simultânea de múltiplos patógenos respiratórios, aspecto particularmente relevante em pacientes hospitalizados com quadros respiratórios graves ou atípicos (Freitas et al., 2024). A confirmação sorológica da infecção, embora possível por meio de amostras pareadas de fase aguda e convalescente, apresenta utilidade limitada na prática clínica imediata, sendo mais frequentemente empregada em estudos epidemiológicos (Krammer et al., 2018). Outros exames laboratoriais possuem valor complementar restrito, destacando-se a leucopenia leve como achado frequente e a leucocitose acentuada como possível indicativo de sobreinfecção bacteriana associada (Rewar et al., 2015).

Do ponto de vista clínico, o diagnóstico diferencial da influenza baseia-se na avaliação integrada do contexto epidemiológico e do padrão sintomático, sendo possível alcançar elevada concordância entre diagnóstico clínico e confirmação laboratorial, especialmente por profissionais experientes (Krammer et al., 2018). Entre os principais agentes cocirculantes, destaca-se o vírus sincicial respiratório, que afeta predominantemente crianças pequenas, mas também pode causar doença respiratória significativa em idosos, frequentemente associada a declínio funcional e necessidade de hospitalização, o que reforça a importância da confirmação etiológica em cenários selecionados (Yang et al., 2019).

No âmbito da profilaxia, a vacinação anual permanece como a principal estratégia para redução da morbidade e mortalidade associadas à influenza, em razão da variabilidade antigênica das cepas circulantes (Krammer et al., 2018; Havlickova et al., 2019). A composição vacinal é definida com antecedência aproximada de dez meses em relação à estação epidêmica, com base em sistemas globais de vigilância, o que pode resultar em discrepâncias entre as cepas incluídas na vacina e aquelas efetivamente predominantes na temporada subsequente (Havlickova et al., 2019; Freitas et al., 2024). Ainda assim, a acurácia global dessa previsão mantém-se elevada, com impacto consistente na redução de casos clínicos e complicações, especialmente em populações de maior risco (Yang et al., 2019).

As vacinas atualmente disponíveis são compostas por subunidades purificadas de vírus inativados ou por proteínas recombinantes, calibradas quanto ao conteúdo de hemaglutinina e administradas por vias intramuscular ou intradérmica (Krammer et al., 2018). Estratégias específicas, como o uso de adjuvantes ou formulações com maior concentração antigênica, têm sido adotadas para otimizar a resposta imune em idosos (Haber et al., 2019). A eficácia global dessas vacinas na prevenção da influenza clínica situa-se em torno de 50% a 75%, sendo a resposta imune dirigida predominantemente contra a hemaglutinina (Krammer et al., 2018; Yang et al., 2019). As contraindicações são limitadas, destacando-se apenas o antecedente recente de síndrome de Guillain-Barré temporariamente associada à vacinação, enquanto a alergia ao ovo não constitui impedimento absoluto à imunização (Haber et al., 2019).

Vacinas de vírus vivo atenuado administradas por via intranasal demonstraram, em períodos anteriores, eficácia superior em populações pediátricas, além de potencial vantagem teórica na indução de imunidade de mucosa (Krammer et al., 2018). No entanto, a redução da eficácia observada em temporadas recentes, particularmente em relação ao componente H1N1, levou à revisão das recomendações para seu uso, apesar de suas características favoráveis de administração (Smyk et al., 2022). Esses achados reforçam a complexidade da resposta vacinal frente à variabilidade viral e sustentam a necessidade de monitoramento contínuo da efetividade das diferentes plataformas vacinais (Chesnokov et al., 2020).

Além da vacinação, medidas não farmacológicas permanecem relevantes, sobretudo em ambientes hospitalares, incluindo higiene rigorosa das mãos e uso de máscaras por indivíduos sintomáticos e por aqueles em maior risco de infecção. Essas estratégias demonstram benefício consistente na redução da transmissão e atuam de forma complementar à imunização, especialmente em contextos de alta vulnerabilidade populacional (Rewar et al., 2015; Felinto et al., 2019).

Abordagens Terapêuticas na Infecção pelo Vírus Influenza: Evidências, Limitações e Implicações Clínicas

O manejo terapêutico da infecção pelo vírus influenza permanece condicionado à disponibilidade restrita de antivirais específicos, à curta duração da doença não complicada e à emergência periódica de cepas virais resistentes. Historicamente, os bloqueadores dos canais iônicos M2, como amantadina e rimantadina, foram utilizados no tratamento do influenza A; contudo, a disseminação global de resistência viral limitou sua utilidade clínica, restringindo esses fármacos a relevância meramente histórica (Krammer et al., 2018; Smyk et al., 2022).

Atualmente, os inibidores da neuraminidase constituem a principal classe de antivirais com atividade contra os vírus influenza A e B. Esses agentes atuam ao impedir a liberação de partículas virais recém-formadas a partir das células infectadas, reduzindo a propagação da infecção no epitélio respiratório (Krammer et al., 2018). A eficácia clínica é maior quando o tratamento é iniciado precocemente, preferencialmente nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas, seja com base em confirmação laboratorial rápida ou em critérios clínicos e epidemiológicos consistentes. Nessas condições, observa-se redução modesta, porém clinicamente relevante, na duração dos sintomas, geralmente de um a dois dias, além de potencial benefício na profilaxia pós-exposição em contatos próximos durante períodos de alta circulação viral (Rewar et al., 2015; Smyk et al., 2022).

Embora a evidência de eficácia seja mais robusta para casos não complicados tratados precocemente, o uso de inibidores da neuraminidase também é recomendado em infecções complicadas e em pacientes hospitalizados, mesmo quando o diagnóstico é estabelecido de forma tardia. Essa recomendação fundamenta-se no potencial de redução de complicações e mortalidade em populações vulneráveis, apesar da ausência de comprovação definitiva em ensaios clínicos randomizados para todos os cenários clínicos (Rewar et al., 2015; Krammer et al., 2018). O risco de desenvolvimento de resistência antiviral, embora atualmente baixo entre as cepas circulantes, permanece uma preocupação, sobretudo em contextos de uso prolongado, como em pacientes imunossuprimidos com eliminação viral persistente (Chesnokov et al., 2020; Smyk et al., 2022).

Os grupos populacionais considerados de maior risco para evolução desfavorável da influenza incluem crianças pequenas, idosos, indivíduos com doenças crônicas, imunossuprimidos, gestantes, puérperas recentes, pacientes em uso prolongado de ácido acetilsalicílico, pessoas com obesidade mórbida e residentes de instituições de longa permanência. Nesses grupos, o tratamento antiviral deve ser considerado mesmo na presença

de histórico vacinal adequado, refletindo a sobreposição entre critérios de indicação terapêutica e prioridades de vacinação (Somerville et al., 2018; Yang et al., 2019).

Entre os inibidores da neuraminidase disponíveis, o oseltamivir oral é o mais amplamente utilizado, sendo convertido no fígado ao seu metabólito ativo e associado principalmente a efeitos adversos gastrointestinais leves, como náuseas. O zanamivir, administrado por via inalatória, apresenta limitações em pacientes com doenças respiratórias obstrutivas, enquanto formulações intravenosas de peramivir e zanamivir são reservadas para pacientes gravemente enfermos ou com impossibilidade de administração por via oral ou inalatória. O regime terapêutico padrão consiste em administração por cinco dias, com ajustes conforme a gravidade do quadro e as condições clínicas do paciente (Rewar et al., 2015; Smyk et al., 2022).

Além da terapia antiviral específica, o tratamento da influenza inclui medidas de suporte fundamentais, como manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico, oxigenoterapia quando indicada, controle sintomático da febre e da dor e manejo oportuno de suspeitas de infecção bacteriana secundária com antimicrobianos apropriados. A adoção de medidas de isolamento e precauções respiratórias em ambientes hospitalares permanece essencial para a redução da transmissão nosocomial, integrando-se às estratégias terapêuticas de forma complementar (Freitas et al., 2024; Krammer et al., 2018).

CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura permitiu integrar, de forma abrangente e crítica, as principais evidências atuais sobre a influenza humana, desde os mecanismos fundamentais de patogênese até as estratégias contemporâneas de diagnóstico, prevenção e tratamento. Ao longo do manuscrito, ficou evidente que a influenza permanece como uma infecção viral respiratória de elevada relevância clínica e epidemiológica, responsável por importante carga de morbimortalidade global, não apenas em cenários pandêmicos, mas sobretudo no contexto das epidemias sazonais recorrentes, que acumulam impacto substancial sobre indivíduos, sistemas de saúde e estruturas socioeconômicas.

A análise dos mecanismos patogênicos demonstrou que a interação altamente específica entre o vírus influenza e o epitélio respiratório, mediada pelas glicoproteínas de superfície e pela estrutura genômica segmentada, sustenta tanto a eficiência da replicação viral quanto a notável capacidade de variabilidade antigênica. Esses processos explicam, em grande parte, a persistência da influenza como desafio sanitário contínuo, a ocorrência de reinfecções ao longo da vida e a necessidade de atualização periódica das estratégias preventivas. A resposta imune do hospedeiro mostrou-se complexa e compartimentalizada, envolvendo imunidade sistêmica

e de mucosa, com papel central dos anticorpos direcionados à hemaglutinina, mas também com contribuição relevante da imunidade mediada por células T, especialmente na resolução da infecção e na modulação da gravidade clínica.

Do ponto de vista clínico, os achados reforçam que a influenza apresenta espectro amplo de manifestações, variando desde quadros leves até formas graves e potencialmente fatais, frequentemente complicadas por pneumonia viral primária, infecções bacterianas secundárias e manifestações extrapulmonares, incluindo comprometimento muscular, cardiovascular e neurológico. A distribuição desigual das complicações, concentrada em grupos vulneráveis, destaca a importância da estratificação de risco e do reconhecimento precoce da doença, ao mesmo tempo em que evidencia a imprevisibilidade da evolução clínica, inclusive em indivíduos previamente saudáveis.

No âmbito diagnóstico, esta revisão evidenciou avanços significativos com a incorporação de métodos moleculares de alta sensibilidade e especificidade, que ampliaram a capacidade de confirmação etiológica e de vigilância epidemiológica. Entretanto, persistem limitações relacionadas à disponibilidade, ao custo e à necessidade de interpretação integrada com o contexto clínico e epidemiológico. A confirmação diagnóstica mantém papel estratégico, especialmente em casos graves, hospitalizados e em ambientes institucionais, nos quais a identificação precoce do vírus pode orientar medidas de controle de infecção e decisões terapêuticas mais assertivas.

A vacinação anual permanece como a principal ferramenta preventiva contra a influenza, demonstrando impacto consistente na redução de casos clínicos, complicações e mortalidade, particularmente em populações de maior risco. Ainda assim, a eficácia moderada observada em algumas temporadas, associada à variabilidade antigênica do vírus e à necessidade de previsão antecipada das cepas circulantes, evidencia limitações inerentes às plataformas vacinais atuais. Esses fatores reforçam o interesse crescente em estratégias inovadoras, como o desenvolvimento de vacinas de amplo espectro capazes de induzir resposta imune mais duradoura e menos dependente das variações antigênicas sazonais.

No tratamento da influenza, os inibidores da neuraminidase constituem a base da terapia antiviral específica, com benefício clínico mais evidente quando administrados precocemente e em populações de maior risco. Apesar da redução modesta na duração dos sintomas em casos não complicados, seu uso em infecções graves e em pacientes hospitalizados é justificado pelo potencial de mitigação de complicações e desfechos desfavoráveis. A emergência de resistência antiviral, embora atualmente limitada, permanece uma preocupação relevante, especialmente

em contextos de uso prolongado ou em indivíduos imunossuprimidos, ressaltando a necessidade de vigilância contínua e do desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

De forma integrada, os achados desta revisão evidenciam que o manejo eficaz da influenza exige abordagem multifacetada, que combine vigilância epidemiológica robusta, diagnóstico oportuno, estratégias preventivas eficazes — com destaque para a vacinação — e intervenções terapêuticas precoces e individualizadas. Persistem, entretanto, lacunas importantes no conhecimento, particularmente no que se refere à correlação entre marcadores imunológicos e proteção clínica, à otimização da imunidade de mucosa, à efetividade comparativa das diferentes plataformas vacinais e ao impacto real do tratamento antiviral em cenários clínicos complexos.

Diante disso, estudos futuros são necessários para aprofundar a compreensão dos determinantes imunológicos da proteção duradoura, avaliar novas estratégias vacinais e terapêuticas e refinar modelos de vigilância capazes de responder de forma mais ágil à dinâmica evolutiva do vírus influenza. Em síntese, a influenza permanece como um desafio clínico e de saúde pública em constante transformação, cuja abordagem exige atualização contínua do conhecimento científico e integração efetiva entre pesquisa, prática clínica e políticas de saúde.

REFERENCIAS

CHESNOKOV, A.; PATEL, M. C.; MISHIN, V. P. et al. Replicative fitness of seasonal influenza A viruses with decreased susceptibility to baloxavir. **Journal of Infectious Diseases**, v. 221, n. 3, p. 367–371, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/221/3/367/5572441>. Acesso em: 22 out. 2025.

FELINTO, G. M. et al. Fatores associados ao óbito dos casos graves de influenza A(H1N1)pdm09. **Cadernos e Saúde Coletiva**, v. 27, n. 1, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/ZpMzv9ZHWbBP8gnwMQXbP4C/?lang=pt>. Acesso em: 12 nov. 2025.

FREITAS, L. P. et al. Evaluation of the design of the influenza-like illness sentinel surveillance system in Brazil. **Cadernos e Saúde Coletiva**, v. 40, n. 6, 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/m68CprL98gyQRwJZ8h4MXyz/?lang=en>. Acesso em: 02 nov. 2025.

HABER, P.; MORO, P. L.; NG, C. et al. Post-licensure surveillance of trivalent adjuvanted influenza vaccine (aIV3; Fluad), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, July 2016–June 2018. **Vaccine**, v. 37, n. 11, p. 1516–1520, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X19301288>. Acesso em: 05 nov. 2025.

HAVLICKOVA, M.; DRUELLES, S.; JIRINCOVA, H. et al. Circulation of influenza A and B in the Czech Republic from 2000–2001 to 2015–2016. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 160, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-019-3783-z>. Acesso em: 14 nov. 2025.

KRAMMER, F.; SMITH, G. J. D.; FOUCHIER, R. A. M. et al. Influenza. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 3, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0002-y>. Acesso em: 02 dez. 2025.

NODA, T.; MURAKAMI, S.; NAKATSU, S. et al. Importance of the 1+7 configuration of ribonucleoprotein complexes for influenza A virus genome packaging. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 54, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-02517-w>. Acesso em: 18 out. 2025.

REWAR, S.; MIRDHA, D.; REWAR, P. Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenza. **Annals of Global Health**, v. 81, n. 5, p. 645–653, 2015. Disponível em: <https://annalsofglobalhealth.org/articles/j.aogh.2015.08.014>. Acesso em: 27 nov. 2025.

SALVESEN, H. A.; WHITELAW, C. B. A. Current and prospective control strategies of influenza A virus in swine. **Porcine Health Management**, v. 7, n. 1, p. 23, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40813-021-00196-0>. Acesso em: 09 dez. 2025.

SMYK, J. M.; SZYDŁOWSKA, N.; SZULC, W. et al. Evolution of influenza viruses—drug resistance, treatment options, and prospects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 20, p. 12244, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/20/12244>. Acesso em: 30 out. 2025.

SOMERVILLE, L. K.; BASILE, K.; DWYER, D. E.; KOK, J. The impact of influenza virus infection in pregnancy. **Future Microbiology**, v. 13, p. 263–274, 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fmb-2017-0096>. Acesso em: 11 nov. 2025.

YANG, L.; CHAN, K. P.; WONG, C. M. et al. Comparison of influenza disease burden in older populations of Hong Kong and Brisbane: the impact of influenza and pneumococcal vaccination. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 162, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-019-3735-7>. Acesso em: 21 dez. 2025.