

CAPITOLUL 15

GRIPA

INTRODUCERE

Epidemiile de gripă continuă să reprezinte o importantă problemă de sănătate publică. În SUA se înregistrează în medie 150.000 de spitalizări și 20.000 de decese pe an datorate complicațiilor gripei. Costurile se ridică la 14,6 miliarde de \$/epidemie de gripă, din care 1,4 miliarde sunt costuri medicale și 13,2 miliarde sunt costuri sociale (absenteism profesional).

Deși există de mult timp un vaccin antigripal eficient și diferite substanțe antivirale active, epidemiile de gripă continuă să apară. În acest context a apărut o nouă clasă de substanțe active pe virusurile gripale, reprezentată de inhibitorii de neuraminidază (zanamivir și oseltamivir).

Definiție: gripa (influenza) este o infecție virală acută, febrilă, generalizată, care afectează căile respiratorii superioare și inferioare.

Etiologie

Virusurile gripale aparțin familiei *Orthomyxoviridae*. Ele sunt virusuri ARN cu anvelopă. ARN-ul este simplu spiralat, are polaritate negativă și nu poate juca rol de ARN mesager.

Virusurile gripale (*Myxovirus influenzae*) pot fi împărțite în 3 tipuri antigenice majore (A,B,C). Anvelopa virală este alcătuită din spiculi de hemaglutinină (HA) și neuraminidază (NA), un dublu strat lipidic și proteina M1. În funcție de natura HA și NA, virusurile gripale A sunt clasificate în mai multe subtipururi. HA reprezintă principala țintă a anticorpilor neutralizanți.

Virusul gripal (mai ales A) se caracterizează printr-o mare variabilitate antigenică. Genele care codifică HA și NA se modifică continuu rezultând noi subtipururi și variante antigenice, față de care populația nu este imunizată. Aceste modificări care apar mai ales în Asia, de unde se propagă spre vest, vor genera noi epidemii de gripă.

Epidemiologie

Gripa evoluează ciclic sub formă de:

- *pandemii* - care survin la 10-15 ani, debutează de obicei în Asia de Sud-Est, după care se extind rapid „în pată de ulei” pe întreg globul. Ele sunt produse mai ales de virusul gripal A.

- *epidemii hivernale* - care apar brusc la interval de 2-3 ani pentru virusul A, sau 5-6 ani pentru virusul B și afectează peste 2/3 din populația receptivă. Epidemiile produse de virusul gripal A sunt mai extinse și mai severe, cu mortalitate ridicată la bătrâni, iar cele produse de virusul B sunt mai restrânse și mai puțin severe.

- *cazuri sporadice* – care apar între epidemii și sunt produse mai ales de virusul C, asociat sau nu cu virusul A.

Copiii mici, bătrâni, gravidele, pacienții cu afecțiuni cronice (mai ales cardiorespiratorii) fac forme severe de gripă, cu complicații frecvente și letalitate mare. La bătrâni mortalitatea prin gripă este de aproximativ 5%.

Vaccinarea antigripală anuală a grupelor populaționale la risc pentru forme severe scade semnificativ morbiditatea și mortalitatea prin gripă.

Rezervorul natural de virus gripal este în principal uman, dar s-a demonstrat și rolul rezervorului extrauman, porc și aviar. Omul bolnav este contagios pe cale respiratorie, timp de 3-5 zile de la debutul clinic.

Imunitatea este specifică de subtip, iar durata ei depinde de modificările antigenice suferite în timp de tulpina virală.

Anual, OMS monitorizează la nivel mondial circulația și profilul antigenic al virusurilor gripale precum și profilul imunității antigripale a populației, în vederea preparării vaccinului antigripal adecvat.

TABLOR CLINIC

Diagnosticul pozitiv este ușor în cursul epidemiilor de gripă, bazându-se numai pe criterii clinico-epidemiologice.

Pentru cazurile suspecte de gripă, survenite în afara unei epidemii, sunt necesare confirmări virusologice și/sau serologice.

Gripa nu trebuie confundată clinic cu infecțiile respiratorii virale „non-gripale”, care sunt foarte frecvente (3-6/an pentru fiecare individ). În gripă tabloul clinic este dominat de manifestările generale (febră, cefalee, mialgii), în timp ce în infecțiile virale non-gripale predomină manifestările catarale respiratorii.

Vor fi prezentate criteriile de diagnostic pentru diferitele forme clinice de gripă.

1. Forma comună de gripă se caracterizează prin:

- apariția simultană a unui număr mare de cazuri cu simptomatologie de gripă, la toate grupele de vârstă, mai ales în colectivități, dar și în familii.

- extinderea rapidă a epidemiei în populație, cu atingerea unui vârf epidemic după 2-3 săptămâni, când sunt afectate peste 2/3 din populație. Epidemia se stinge treptat după 4-6 săptămâni de la apariția primelor cazuri.

- debut brusc, după o incubatie scurtă (24-72 de ore) cu: *sindrom infecțios* (febră mare 39-40°C, frisoane, modificarea stării generale, anorexie, astenie) și *sindrom algic* (cefalee intensă retroorbitală, mialgii și artralгии difuze, lombalgii, cervicalgii).

- apariția după 2-3 zile a *sindromului respirator*: rinoree, disfagie, odinofagie, disfonie, arsuri retrosternale, tuse seacă dureroasă. Simptomatologia respiratorie este discretă, fiind mascată de intensitatea sindromului infecțios și algic.

Examenul obiectiv este sărac (hiperemie conjunctivală și faringiană difuză, limbă saburală, raluri bronșice).

Evoluția formelor comune de gripă este benignă și autolimitantă, cu dispariția febrei în 5-7 zile. Tusea și astenia pot persista câteva săptămâni.

2. Forma „malignă“ (severă) de gripă este rară și deseori mortală. Ea afectează mai ales bătrânii, gravidele, bolnavi cu valvulopatii (mai ales stenoza mitrală), BPOC, astm bronșic, diabet zaharat, ciroză hepatică, etilicii și mult mai rar tinerii sănătoși.

La câteva zile după un debut aparent banal se instalează un edem pulmonar lezional, care determină o insuficiență respiratorie acută severă (dispnee, cianoză, tahipnee) cu hipoxemie refractară și expectorație deseori hemoptoică. Bolnavul prezintă concomitent febră ridicată și stare generală foarte alterată. Manifestările extrarespiratorii posibile sunt: miocardită, pericardită, citoliză hepatică, insuficiență renală funcțională, meningoencefalită cu tulburări de conștiență până la comă, convulsii, reacție meningeeană, semne neurologice de focar.

Evoluția este de obicei fatală în pofida tratamentului intensiv și a asistenței respiratorii. Puținii supraviețuitori pot rămâne cu sechele respiratorii severe (fibroză pulmonară difuză).

Explorările paraclinice măsoară amploarea tulburărilor fiziopatologice și extensia lezională:

- Radiografia pulmonară arată un edem pulmonar extensiv și difuz.
- Hemograma evidențiază hiperleucocitoză (în absența unei suprainfecții bacteriene).
- Studiul gazelor sângelui și al echilibrului acido-bazic arată hipoxemie severă și acidoză hipercapnică.
- Examenele biochimice pot evidenția creșterea ale ALAT, ureei și creatininei.
- Pe EKG apar modificări sugestive de miocardită sau pericardită.

Examenul bacteriologic al sputei (frotiuri, culturi) arată o floră bacteriană foarte săracă.

3. Forme clinice de gripă în funcție de teren:

La bătrâni, gravide, valvulopati, pacienți cu BPOC apar forme severe de gripă (uneori „maligne“), cu complicații frecvente și mortalitate ridicată.

La sugari incidența gripei este mai mică față de incidența altor viroze non-gripale (adenovirusuri, virusuri paragripale, virus sincițial respirator, enterovirusuri). Deși gripa poate îmbrăca un tablou de rinofaringită banală, deseori apar forme severe cu laringită (crup gripal), bronșiolită capilară, bronhopneumonie. Deseori pe primul plan se află afectarea musculară cu rabdomioliză și creșterea enzimelor musculare (LDH, CPK, TGO).

La gravidă gripa îmbracă deseori forme severe (uneori „maligne“) cu complicații severe. În primul trimestru de sarcină gripa poate avea efect abortiv. Efectul teratogen al virusului gripal nu a fost clar demonstrat.

La adulți și la persoanele vaccinate apar fie forme comune de gripă, fie forme atenuate și inaparente, dar cu rol important în extinderea epidemiei.

COMPLICAȚII

Virusul gripal poate produce următoarele categorii de complicații:

a) Complicații respiratorii:

• *Pneumoniile interstițiale (atipice) gripale* apar atât la adulții sănătoși cât și la pacienții tratați. Ele sunt caracterizate printr-o discrepanță între simptomatologia cli-

nică banală (tuse seacă, examen obiectiv normal) și importanța modificărilor radiologice. Aspectele radiologice pot fi variate: pneumonie interstițială hiliobazală banală, infiltrate localizate micronodulare, opacități în bandă, imagini sistematizate. Examenul bacteriologic al sputei arată floră săracă.

Evoluția este spontan favorabilă cu vindecare în 2-3 săptămâni și nu este influențată de antibiotice. Pneumonia interstițială gripală poate evolua spre pneumonie mixtă prin suprainfecție bacteriană.

- *Reacțiile pleurale* care însoțesc pneumonia gripală sunt frecvente. Rareori apar pleurezii serofibrinoase izolate, în cantitate mică, cu celularitate limfocitară. Evoluția este favorabilă cu vindecare fără sechele.

- *Pneumonia acută severă edematoasă și hemoragică* definește gripa „malignă”.

- *Crupul gripal* este o laringită sub-glotică edematoasă, care apare mai ales la sugar și copilul mic. Se manifestă clinic prin dispnee inspiratorie intensă, cu tiraj, disfonie/afonie, tuse intensă, modificarea stării generale. În majoritatea cazurilor este necesară spitalizarea.

- *Bronșiolita capilară* apare mai ales la sugar și evoluează rapid către insuficiență respiratorie acută severă, care impune spitalizarea.

b) Complicațiile extrarespiratorii apar mai ales la grupele de risc. Acestea sunt:

- *Complicații cardiace*: miocardite și/sau pericardite, asociate cu decompensări cardiace și/sau colaps.

- *Complicații neurologice*: meningită limfocitară, meningo-encefalită, mielită, poliradiculonevrită (Guillain Barré). Puncția lombară și examinarea cito-biochimică a LCR este obligatorie.

- *Reacții cutanate*: erupții rujeoliforme, scarlatiniforme, alopecie pseudopeladică (foarte rar).

- *Miozita cu rabdomioliză* la sugar (creșterea CPK, mioglobinurie).

- *Complicații digestive*: greață, vărsături, diaree sau afectare hepatică cu citoliză (creșterea ALAT).

- *Insuficiență renală acută*.

c) Complicațiile prin suprainfectare bacteriană reprezintă principalul factor de gravitate în gripă.

Leziunile mucoasei tractului respirator favorizează suprainfecția bacteriană. Aceasta este cu atât mai frecventă și mai gravă cu cât pacientul are afecțiuni respiratorii preexistente (bronșită cronică, BPOC, mucoviscidoză etc).

Bacteriile cele mai frecvent implicate în suprainfecție sunt: *H. influenzae*, pneumococul și stafilococul auriu.

Se suspectează o suprainfectare bacteriană atunci când: febra reapare sau persistă mai mult de 7 zile; secrețiile devin purulente; apare leucocitoză cu neutrofilie; se alterează starea generală și funcția respiratorie.

Tablourile clinice de suprainfecție bacteriană sunt:

- *În sfera ORL*: sinuzite, otite, laringite. Ele apar mai ales la copil.

- *Supurațiile bronșice* apar mai ales la pacienții cu bronșită cronică, BPOC, astm bronșic, sechele după TBC. Ele produc frecvent decompensarea unei insuficiențe respiratorii cronice.

- *Pneumoniile și bronhopneumoniile bacteriene* sunt cele mai frecvente forme de suprainfecție bacteriană, atât la individul anterior sănătos cât și la cel tarat. În majoritatea cazurilor ele apar după 6-8 zile de evoluție a gripei. Uneori apar concomitent cu pneumonia interstițială gripală.

Evoluția sub un tratament antibiotic corect este favorabilă în majoritatea cazurilor.

- *Pleureziile purulente* uni- sau bilaterale pot apare tardiv după gripă și sunt de obicei închistate, lăsând sechele severe. Ele sunt secundare unui proces pneumonic cu bacili gram negativi sau stafilococ.

d) Complicații datorate tratamentului:

Sindromul Reye se întâlnește la copiii cu gripă A sau alte infecții virale (varicelă) tratați cu aspirină. El constă într-o encefalopatie asociată cu degenerescență hepatică care are evoluție letală în 10-40% din cazuri. Manifestările clinice apar la câteva zile de la debutul gripei și pot fi precedate de greață și vărsături. Ulterior apare obnubilare, comă, delir, convulsii, tulburări respiratorii.

La examenul LCR se constată: discretă pleiocitoză limfocitară cu albuminorahie normală. În ser se decelează hiperamoniemie, hipoglicemie, citoliză hepatică și scăderea concentrației de protrombină.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Investigațiile paraclinice în gripă se pot clasifica în nespecifice și specifice.

1) **Investigațiile nespecifice** nu se recomandă de rutină în formele comune de gripă, tratate ambulator. Ele sunt utile în formele severe și complicate.

- *Radiografia pulmonară* este indicată în formele severe de gripă, la grupele de risc și atunci când se suspicionează clinic o complicație pulmonară. În forma comună de gripă aspectul radiologic pulmonar este normal sau se pot observa imagini hilifuge de pneumonie gripală.

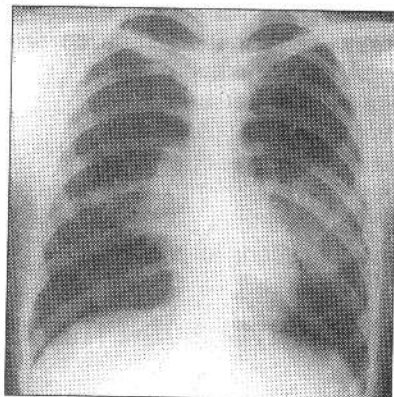


Figura 15.1. *Pneumonie gripală la pacient tânăr imunocompetent. Formă mixtă de pneumonie gripală, cu afectare interstițială (desen pulmonar mai accentuat peri- și infrahilar) și alveolară prin suprainfecție bacteriană?*

- *Hemoleucograma, VSH-ul, fibrinogenul și proteina C reactivă* au valori normale în forma comună de gripă, totuși se poate observa leucopenie cu neutropenie și limfomonocitoză. În formele severe cu suprainfecție bacteriană se instalează rapid leucocitoză cu neutrofilie și creșterea valorilor VSH-ului, fibrinogenului și proteinei C reactive.

- *Analizele biochimice uzuale* ale sângelui sunt necesare pentru evaluarea formelor severe și complicate.

- *EKG* este necesară la bolnavii vârstnici cu cardiopatii cunoscute și când se suspectează complicații cardiace (miocardită, pericardită).

- *Studiul gazelor sanguine și al echilibrului acidobazic* se recomandă numai în formele de gripă „malignă”, sau când se instalează un sindrom de insuficiență respiratorie acută.

- *Puncția lombară cu examinarea cito-biochimică a LCR* este indicată dacă se suspectează complicații neurologice sau sindrom Reye.

2) Investigații specifice

Confirmarea virusologică sau serologică a suspiciunii clinice de gripă nu este necesară în timpul unei epidemii de gripă (declarată oficial), deoarece argumentele clinice și epidemiologice sunt suficiente pentru diagnosticul de gripă.

Ea este indicată pentru suspiciunile clinice de gripă, survenite sporadic în afara epidemiilor și pentru formele atipice de boală.

- Diagnosticul virusologic se bazează pe:

Izolarea virusurilor gripale pe culturi celulare (ou embrionat) în secrețiile nazofaringiene. Ea este posibilă în primele 3 zile de la debutul clinic. E o metodă laborioasă și costisitoare care se face numai în laboratoare specializate.

Evidențierea virusului gripal prin imunofluorescență indirectă în secrețiile nazale este o metodă rapidă de diagnostic, care în România nu se face de uz curent. Ea este pozitivă în primele 3 zile de boală.

- Diagnosticul serologic

Se fac 2 prelevări de sânge simplu la interval de 2 săptămâni și se studiază titrul de anticorpi în dinamică. Atunci când se înregistrează o creștere de 4 ori a titrului de anticorpi între cele 2 prelevări reacția este pozitivă.

Reacțiile serologice utilizate în gripă sunt:

- *Reacția de fixare a complementului (RFC)*

- *Reacții de hemaglutinoinhibare (reacția Hirst)*. Ea evidențiază anticorpii anti-hemaglutinină care sunt protectori, asigurând imunitatea după boală și după vaccin. Reacția Hirst este pozitivă atunci când la prima determinare titrul de anticorpi este mai mare 1/1280 și mai ales atunci când titrul crește de 4 ori între cele 2 determinări.

TRATAMENTUL NON-ETIOLOGIC

TRATAMENTUL AMBULATOR (PRE-SPITAL)

Medicul de medicină generală sau de familie are următoarele obligații:

- Să se informeze în fiecare toamnă asupra situației epidemiologice a gripei și asupra compoziției vaccinului antigripal preparat pentru anul respectiv.

- Să efectueze o anamneză și o examinare atentă și completă fiecărui bolnav suspect de gripă, în vederea recunoașterii complicațiilor, antecedentelor patologice ale bolnavului, stadiului lor evolutiv și tratamentului urmat.

- Să stabilească forma clinică de boală (ușoară, comună, malignă sau complicată) și să decidă care bolnavi pot fi tratați la domiciliu și care necesită internare în spital.

- Să recomande tratamentul și îngrijirile medicale necesare la domiciliu și să urmărească periodic evoluția clinică pentru a surprinde apariția eventualelor complicații. Să informeze și să educe bolnavii pentru recunoașterea precoce a complicațiilor.

- Să aplice măsurile profilactice nespecifice (izolarea bolnavilor, evitarea aglomerațiilor și a contactului cu bolnavii) și specifice (vaccinarea sau chimioprofilaxia).

Vor fi prezentate principalele componente ale tratamentului prespital, mai ales în perioadele epidemice.

a) Izolarea rapidă a bolnavilor cu gripă și limitarea accesului lor la locul de muncă, în mijloacele de transport în comun, în locurile publice, pentru limitarea extinderii epidemiei. Salariații primesc concediu medical în funcție de gravitatea formei clinice de boală. Se recomandă ca activitatea profesională să fie reluată numai după defervescența bolii.

Izolarea bolnavului se poate face la domiciliu, în spital sau în izolatoarele colectivităților organizate, în funcție de gravitatea formei clinice.

Medicul de familie trebuie să explice bolnavului că hiperpirexia (până la 40°C, timp de 5-7 zile) face parte din tabloul clinic obișnuit al formei comune de gripă. Ea nu reprezintă un factor de gravitate care să impună spitalizarea. Atunci când febra durează peste 7 zile se ridică suspiciunea unei suprainfecții bacteriene și se impun investigații adecvate (radiografie pulmonară, hemoleucogramă, VSH, examen bacteriologic al exsudatului faringian sau al sputei etc).

Deseori gripa comună, necomplicată evoluează zgomotos dar benign, în timp ce bronhopneumoniile postgripale la bătrâni și tărâți pot evolua insidios, cu simptomatologie ștearsă, în afebrilitate.

b) Tratament igienodietetic

• Repaus la pat și dietă hidro-lacto-zaharată pe toată perioada febrilă. Bătrânii trebuie să fie hidratați corespunzător pierderilor, pentru că ei sunt expuși riscului deshidratării și insuficienței renale funcționale.

• Igiena cavității bucale prin gargarisme cu ceai de mușețel.

c) Tratament simptomatic

• *Antipiretice și antialgice:*

- Paracetamol (50 mg/kg/zi):

- adulți: 500 mg de 3-4 ori/zi, p.o.

- copii 7-12 ani: 250 mg de 2-4 ori/zi, p.o.

- copii 3-7 ani: 250 mg de 1-2 ori/zi, p.o. sau intrarectal (supozitoare)

- copii 1-3 ani: 125 mg de 1-3 ori/zi, p.o.

- copii 6-12 luni: 60 mg de 2-3 ori/zi, p.o.

- Acid acetilsalicilic – aspirină (50 mg/kg/zi):
 - adulți: 300-900 mg de 4-6 ori /zi, p.o.
 - la copii mici (sub vârsta de 5 ani) este contraindicată din cauza riscului de sindrom Reye.

- Derivați pirazolonici – algocalmin (50 mg/kg/zi):
 - adulți: 500 mg de 2-3 ori/zi, p.o.
 - 1 g de 1-2 ori/zi, i.m.
 - 1 g de 2-3 ori/zi, supozitoare
 - copii 3-15 ani: 125–375 mg de 2-3 ori/zi, p.o.
 - copii 1-15 ani: 300 mg de 1-3 ori/zi, supozitoare.

- *Antitusive:*

La începutul bolii, când tusea este uscată se recomandă tratament antitusiv și nu expectorante:

- Codeină:
 - adulți: 10-20 mg de 3-4 ori /zi, p.o.
 - copii >5 ani: 200-300 mcg/kg de 3-4 ori/zi, p.o.
- Derivați de oxeladină – paxeladine:
 - adulți: - 40 mg (1 gelulă) de 2-3 ori/zi, p.o.
 - 2-5 mensuri de sirop/zi (10 mg/mensură)
 - copii <4 ani: 1-2 mensuri/zi
 - copii 4-15 ani: 2-3 mensuri/zi.

- *Expectorante*

Atunci când tusea devine productivă sau apare suprainfecția bacteriană se recomandă expectorante:

- Acetilcisteină:
 - adulți: 200 mg de 3 ori/zi, p.o.
 - copii <2 ani: 50 mg de 2 ori/zi, p.o.
 - copii 2-6 ani: 100 mg de 3 ori/zi, p.o.
 - copii 6-14 ani: 200 mg de 2 ori/zi, p.o.
- Bromhexină:
 - adult: 8-16 mg de 3-4 ori/zi, p.o.
 - copii >10 ani: 4-8 mg de 3 ori/zi, p.o.
 - copii 5-10 ani: 4 mg de 3-4 ori/zi, p.o.
 - copii 1-4 ani: 4 mg de 2 ori/zi.

- *Dezobstrucția nazală:* instilații nazale cu:

- Nafazolină (Rinofug):
 - adulți și copii > 3 ani: 1-3 picături de 2-3 ori/zi, 3-4 zile
 - de evitat la copiii <3 ani (somnolență, colaps). Se pot utiliza soluții diluate

1:2.

- Efedrină (fedrocaină):
 - adulți și copii >6 ani: 3-4 picături de 3-4 ori/zi.
 - copii 1-6 ani: 1-2 picături de 3-4 ori/zi (prudență la copiii <3 ani).

- Simptomimetice asociate cu corticoizi (bixtonim): 1-2 picături de 3-4 ori/zi, maximum 3-4 zile.

Aceste tratamente trebuie să dureze maxim 5 zile din cauza faptului că produc ischemia mucoasei care favorizează suprainfecția bacteriană. Ele produc de asemenea atrofia mucoasei nazale.

d) Supravegherea clinică permanentă a bolnavului pentru a surprinde apariția unor eventuale complicații. În această situație se revizuieste atitudinea terapeutică:

1. *Complicațiile ușoare și medii* (sinuzite, otite catarale, laringită acută neobstruantă, pneumonii bacteriene) trebuie îndrumate către medicul specialist ORL sau infecționist după caz. Acesta va decide în urma examenului clinic și paraclinic dacă bolnavul trebuie internat în spital (ORL, Boli infecțioase) sau poate fi tratat la domiciliu sub supravegherea medicului de familie. Medicul specialist va recomanda și o schemă de tratament:

- *Otita catarală (congestivă)* simplă nu necesită antibioticoterapie decât în următoarele cazuri: antecedente de otită recidivantă; sugarii sub 6 luni proveniți din colectivități; pacienții imunodeprimați. Se pot administra soluții auriculare decongestionante și/sau anestezice locale cu condiția integrității timpanului.

- *Otita medie supurată și sinuzitele* trebuie obligatoriu tratate cu antibiotice. Ele sunt produse cel mai frecvent de: *H. influenzae*, pneumococ, *Moraxella catarrhalis*, stafilococ.

Având în vedere că o parte a acestor bacterii au sensibilitate scăzută sau sunt rezistente la penicilină, macrolide și cotrimoxazol de primă alegere se recomandă:

- Amoxicilină + acid clavulanic (Augmentin): la copil 80 mg/kg/zi în 3 prize; la adult 1,5-3 g/zi;
- Cefalosporine orale: cefuroxim axetil (Zinnat): la copil 20 mg/kg/zi în 2 prize; adult 0,5-1 g/zi; cefixim: adult 0,4 g/zi, copil 8 mg/kg/zi; cefpodoxim proxetil (orelox): adult 0,4 g/zi, copil 8 mg/kg/zi; cefotiam hexetil: adult 0,4 g/zi; cefprozil (Cefizil): adult 500 mg/zi, copil 15-30 mg/kg/zi;

Ca alternative se poate recurge și la:

- Amoxicilină: copil: 50-100 mg/kg/zi în 3 prize; adult 1,5-3 mg/kg/zi.
- Eritromicină (30 mg/kg/zi în 3 prize)
- Cotrimoxazol (30 mg sulfametoxazol/kg/zi în 2 prize).

Durata tratamentului este de 7-10 zile.

În caz de eșec după 72 de ore se impune timpanocenteza, examinarea bacteriologică și antibiograma din otoree.

- *Pneumoniile lobare* care sunt cel mai adesea pneumococice se pot trata la domiciliu cu penicilina G i.m. sau i.v. timp de 7 zile:

- adult: 3-6 milioane UI/zi, în 3-4 prize.
- copil: 50.000-150.000 UI/kg/zi, în 3-4 prize.

În caz de eșec la penicilină (tulpini cu sensibilitate scăzută) se recomandă internerarea. În caz de alergie la betalactamine se aleg macrolide (eritromicină 30 mg/kg/zi).

Tratamentul injectabil la domiciliu se recomandă numai atunci când pacientul îl poate face în condiții de siguranță (seringi și ace de unică folosință, personal calificat).

2. *Complicațiile severe amenințătoare de viață* (crup gripal, bronșiolită capilară, bronhopneumonii severe, miocardite/pericardite, meningoencefalite) sau cele apărute la pacienții cu antecedente cardiorespiratorii impun obligatoriu și rapid spitalizarea.

e) Medicamente inutile sau contraindicate în gripă

Aspirina este contraindicată la copiii cu gripă din cauza riscului de sindrom Reye. Ea poate fi înlocuită cu paracetamol.

În absența unei suprainfecții bacteriene, antibioticoterapia este contraindicată. Antibioticele sunt inutile sau chiar periculoase, putând produce sensibilizări (până la șoc anafilactic), dismicrobisme, candidoze și selectarea de tulpini rezistente. Administrarea intranasală de antibiotice este contraindicată. Ea este ineficientă și crește riscul de sensibilizare. Antibioticoprofilaxia complicațiilor prin suprainfecție bacteriană este o problemă controversată, neexistând studii care să demonstreze eficiența ei. Ea poate fi eventual luată în discuție numai la pacienții cu boli cardiorespiratorii cronice.

Administrarea (injectabilă) de polidin este total ineficientă. Ea poate fi chiar periculoasă atunci când este efectuată ambulator de către persoane necalificate, care pot utiliza materiale incorect sterilizate (risc de transmitere a virusurilor hepatitice B, C, HIV).

Administrarea unor doze mari de vitamina C sau B nu și-a dovedit eficiența, dar unii autori consideră că sunt utile în vederea creșterii rezistenței nespecifice a organismului.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Terapia antivirală reprezintă o nouă opțiune terapeutică în gripă. Atunci când este instituită precoce, în primele 48 de ore de la debut, se obține o reducere semnificativă a intensității și duratei simptomelor și o diminuare a absenteismului școlar sau profesional.

INHIBITORII PROTEINEI M2

Amantadina și rimantadina

Inhibitorii proteinei virale M2 reprezintă prima clasă de antivirale utilizată în gripă, amantadina (Am) fiind disponibilă din 1976, iar rimantadina (Rm) din 1993.

Aceste două substanțe au ca țintă specifică proteina M2 a virusurilor gripale de tip A. Am și Rm inhibă ireversibil activitatea de canal de protoni a proteinei M2, împiedicând decapsidarea și eliberarea ribonucleoproteinelor virale în celula gazdă, blocând astfel replicarea virală. Proteina M2 este prezentă numai la virusurile gripale de tip A, astfel încât Am și Rm sunt active numai pe acest tip de virusuri gripale.

În SUA, Rm (Flumadine) este avizată numai pentru tratamentul profilactic, în timp ce Am (Symmetrel) este aprobată și pentru tratamentul curativ. În Franța este înregistrată numai Am sub numele de Mantadix. În România nu sunt înregistrate nici Am nici Rm.

Dozele pentru Am și Rm sunt similare:

- *În scop profilactic:* 100 mg x 2/zi la pacienții sub vârsta de 65 de ani și 100 mg x 1/zi pentru pacienții în vârstă de peste 65 de ani. Durata tratamentului este de 8-10 zile după un contact infectant în familie sau de 4-6 săptămâni în caz de contact infectant în colectivități de bătrâni.

- *În scop curativ:* 200 mg/zi pe durata infecției și încă 24-48 de ore după infecție.

Față de aceste 2 substanțe se selectează rapid tulpini de virus gripal rezistente.

În plus, ambele au efecte adverse neurologice și gastrointestinale importante. Acestea sunt mai frecvente după Am (14%) comparativ cu Rm (6%). Efectele adverse apar mai des la vârstnici, în cazul tratamentului preventiv de lungă durată și la pacienții cu insuficiență renală. Efectele adverse neurologice posibile sunt: vertij, insomnie, anxietate, scăderea capacității de concentrare și mai rar delir, halucinații sau convulsii. De aceea ele sunt contraindicate la pacienții cu antecedente de convulsii sau boli psihice. Ambele substanțe au efect teratogen și mutagen la animale, motiv pentru care sunt contraindicate în sarcină.

INHIBITORII DE NEURAMINIDAZĂ

Neuraminidaza (NA) sau sialidaza este o glicoproteină virală de suprafață, indispensabilă replicării virusurilor gripale. Ea are activitate enzimatică catalizând clivajul reziduurilor de acid sialic de la suprafața celulelor gazdă, aceste reziduri reprezentând receptorii celulari pentru virusul gripal. Prin acest mecanism NA facilitează: eliberarea virusurilor nou formate din celulele infectate, previne formarea de agregate de virus după eliberarea acestora din celula gazdă, previne inactivarea virală la nivelul mucoasei respiratorii, favorizând astfel difuziunea virusului la nivelul tractului respirator.

Inhibitorii de NA sunt analogi de acid sialic care împiedică eliberarea virusurilor nou formate din celulele infectate, oprind astfel diseminarea infecției în tractul respirator. Ei sunt activi pe virusurile gripale A și B și se pare că nu influențează răspunsul imun al gazdei umane contra virusurilor gripale.

S-au sintetizat până acum 2 inhibitori de NA: zanamivir și oseltamivir.

Zanamivir (Z)

Z este comercializat în SUA și Europa sub numele de *Relenza* (GlaxoSmithKline) și este condiționat sub formă de pulbere pentru inhalatii, 5 mg/doză. El este înregistrat și în România sub numele de *Relenza*.

După administrarea orală el are o biodisponibilitate redusă (5%), motiv pentru care este condiționat pentru administrarea inhalatorie. Aproximativ 4-17% din doza inhalată ajunge în plasmă, fiind eliminată apoi pe cale renală.

Posologia recomandată este de 2 inhalatii bucale (2 x 5 mg) de 2 ori pe zi, timp de 5 zile. Pentru a fi eficace, Z trebuie administrat în primele 48 de ore de la debutul simptomelor. FDA contraindică utilizarea Z sub vârsta de 7 ani.

Au fost citate cazuri de bronhospasm sau depresie respiratorie după administrarea inhalatorie a Z la pacienții cu astm bronșic sau BPOC, motiv pentru care Z este contraindicat la acești pacienți. Riscul de apariție al acestor efecte adverse severe este cuprins între 1/1.000 – 1/10.000. La persoanele fără antecedente respiratorii acest risc este sub 1/10.000. În sub 3% din cazuri pot apare reacții adverse minore (tuse, greață, vărsături, diaree).

Oseltamivir (O)

Oseltamivirul are față de Z avantajul unei administrări mai comode, pe cale orală. *In vitro*, pe culturi celulare, după inoculări succesive cu virus gripal de tip A s-a observat apariția rezistenței virale față de O. În clinică, până acum s-au raportat numai câteva cazuri de rezistență la O.

După administrarea orală, O este rapid absorbit din tubul digestiv, după care este metabolizat hepatic în carboxilat de O. Biodisponibilitatea orală a O este de ridicată (79%), nefiind influențată de ingestia de alimente. Eliminarea este predominant renală. T_{1/2} este cuprins între 6-10 ore.

O este recomandat în tratamentul curativ al gripei la pacienții de toate vârstele, precum și în profilaxia post-expunere a gripei la adolescenți și adulți.

Doza recomandată în tratamentul curativ al gripei la adulți și adolescenți este de 75 mg x 2/zi, timp de 5 zile. Tratamentul trebuie început în primele 2 zile după apariția simptomelor de gripă. O este condiționat și sub formă de suspensie orală (12 mg/ml) destinată copiilor peste vârsta de 1 an. Posologia la copii este de 30 mg x 2/zi pentru copiii cu greutate mai mică de 15 kg, 45 mg x 2/zi pentru copiii cu greutate cuprinsă între 15-23 kg, 60 mg x 2/zi pentru copiii cu greutate cuprinsă între 23-40 kg și de 75 mg x 2/zi la copiii cu greutate peste 40 kg.

Tratamentul preventiv cu O este recomandat la pacienții în vârstă de peste 13 ani, doza fiind de 75 mg x 1/zi, pe toată perioada epidemiei de gripă. Se poate recomanda un tratament preventiv de 7 zile atunci când a existat un contact infectant în urmă cu 2 zile, în absența epidemiei de gripă.

O este în general bine tolerat. Efectele adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice au fost greața și vărsăturile.

RIBAVIRINA

În unele țări este avizat tratamentul cu ribavirină (pe cale intravenoasă) în infecțiile respiratorii produse de virusurile gripale. Acest tratament nu este avizat de FDA. Deși are un spectru antiviral larg, utilizarea ribavirinei este limitată din cauza toxicității hematologice și a biodisponibilității mediocre după administrarea orală.

CRITERII DE SPITALIZARE ÎN GRIPĂ

Medicul de familie trebuie să recomande internarea într-un serviciu de **Boli Infecțioase** în următoarele situații:

- Bolnavii cu forme severe de gripă.

- Copiii (<5 ani) și bătrânii (>60 ani) care prezintă antecedente patologice semnificative: valvulopatii, insuficiență cardiacă sau respiratorie, BPOC, astm bronșic, bronșiectazii, mucoviscidoză, diabet zaharat, ciroză hepatică, insuficiență renală cronică, deficite imune congenitale sau dobândite.
- Suprainfecții bacteriene respiratorii apărute la grupele de risc enumerate mai sus.
- Gripă cu fenomene encefalitice (delir, obnubilare, convulsii) sau cu tendință la colaps.
- Gravidele.

Următoarele cazuri trebuie îndrumate către un serviciu de **Terapie Intensivă** care poate acorda asistență respiratorie:

- Sugarii sau copiii mici cu crup gripal, bronșiolită capilară, pneumonii și bronhopneumonii severe.
- Formele maligne de gripă
- Pneumonii și bronhopneumonii severe cu insuficiență respiratorie acută.
- Sindrom Reye

TRATAMENTUL ÎN SPITAL

1. **Tratamentul igienodietetic și simptomatic** este identic cu cel prezentat la tratamentul pre-spital.

2. **Tratamentul complicațiilor respiratorii prin suprainfectare bacteriană** trebuie să fie adaptat bacteriei izolate sau probabile.

- Pentru otite, sinuzite și pneumoniile pneumococice tratamentul a fost prezentat la tratamentul pre-spital.

- Pentru suprainfecții bronhopulmonare

Diagnosticul bacteriologic este posibil numai în 30-50% din cazuri. În restul cazurilor antibioticoterapia se face după criteriile de probabilitate, în funcție de vârstă și de teren.

Agenții etiologici ai pneumoniilor în funcție de vârstă sunt prezentați în tabelul 15.1.

Tabelul 15.1. Agenții etiologici ai pneumoniilor post-gripale în funcție de vârstă

Grupa de vârstă	Agenți etiologici probabili
Copil <6 ani	<i>H. influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Stafilococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Copil >6 ani	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Adolescent, adult tânăr	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Adult >40 ani	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>
Bătrâni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>

Agenții etiologici ai pneumoniilor în funcție de teren sunt prezentați în *tabelul 15.2*.

Tabelul 15.2. Agenții etiologici ai pneumoniilor post-gripale în funcție de teren

Teren	Agenți etiologici probabili
Insuficiență respiratorie cronică, BPOC	<i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Stafilococcus aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Etilism	<i>S. pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Anaerobi
Mucoviscidoză	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stafilococcus aureus</i>
Pneumonie de inhalatie	Asociere de bacili gram negativi și anaerobi
Infecție HIV	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>

Elementele care stau la baza deciziei transferării bolnavului într-un serviciu de terapie intensivă sunt:

- Frecvență respiratorie > 30/min, TA sistolică < 90 mmHg, AV > 140/min;
- $p_a O_2 < 60$ mmHg;
- Necesitatea respirației asistate;
- Afectare radiologică bilaterală sau multilobulară; creșterea opacității cu >50% în 48 de ore;
- Stare de șoc, oligoanurie;
- Necesitatea unui tratament vasopresor pentru >4 ore.

Antibioticoterapia de primă intenție și în caz de eșec la 48 de ore este prezentată în *tabelul 15.3*.

În afara tratamentului etiologic sunt necesare, în funcție de gravitatea formei clinice: oxigenoterapie pe sondă nazală sau mască, bronhodilatatoare, expectorante, aspirarea secrețiilor, lichefierea secrețiilor (umidifierea aerului din încăperea, hidratare corespunzătoare, aerosoli, mucolitice), puncție pleurală pentru drenaj în caz de pleurezie, respirație asistată, tratamentul stării de șoc.

3. În caz de gripă malignă cu edem pulmonar lezional tratamentul se asigură într-un serviciu de terapie intensivă. Oxigenoterapia și respirația asistată sunt absolut necesare, făcându-se sub controlul gazelor sanguine și a echilibrului acidobazic. Corticoterapia nu și-a dovedit eficiența. În această situație antibioticoprofilaxia este justificată.

Tabelul 15.3. Antibioticoterapia în suprainfecțiile bacteriene respiratorii postgripale

Situația clinică	Antibiotice de primă intenție*	În caz de eșec, după 48 de ore
Exacerbare de bronșită cronică	<p>Amoxicilină p.o.: adult 1,5 g-3 g/zi; copil 50-100 mg/kg/zi; în 2-3/zi; 7-10 zile.</p> <p>Macrolide</p> <ul style="list-style-type: none"> - eritromicină p.o.: adult 2 g/zi; copil 30 mg/kg/zi; în 2-3 prize/zi; 7-10 zile. - roxitromicină p.o.: adult 300 mg/zi; copil 5-8 mg/kg/zi; în 2 prize/zi; 7-10 zile. - claritromicină p.o.: adult 0,5-1 g/zi; copil 15 mg/kg/zi; în 2 prize/zi; 7-10 zile. <p>Cefalosporine G1 sau G2 orale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefaclor: adult 0,75-1,5 g/zi; copil 20-40 mg/kg/zi; în 3 prize/zi 7-10 zile. - Cefuroxim: adult 0,5-1 g/zi; copil 20 mg/kg/zi, în 2 prize/zi; 7-10 zile 	<p>Amoxicilină+acid clavulanic p.o. adult 1,5-3 g/zi; copil 80 mg/kg/zi; în 2-3 prize/zi.</p> <p>Cefalosporine G3 orale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cefixim: adult 0,4 g/zi; copil 8 mg/kg/zi; în 2 prize/zi. - cefpodoxime proxetil: idem. <p>Ciprofloxacină p.o.: adult 1 g/zi în 2 prize/zi (contraindicat la copiii sub vârsta de 15 ani).</p>
Suprainfecție BPOC + Insuficiență respiratorie	<p>Amoxicilină + acid clavulanic, p.o.</p> <p>Cefalosporine G2, G3, p.o.</p> <p>Ciprofloxacină, p.o.</p> <p>Durată: 7-10 zile</p>	<p>Internare obligatorie</p> <p>Cefalosporine G3 injectabile</p> <ul style="list-style-type: none"> - ceftriaxonă i.m./i.v.: adult 1 g/zi; copil 50 mg/kg/zi; 1 priză/zi; 7-10 zile.
Pneumonie interstițială	<p>Macrolide p.o. sau</p> <p>Ciclone p.o.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doxiciclină: adult 200 mg/zi; 1 priză/zi (contraindicată la copil) - Minociclină (idem) 	
Pneumonie alveolară, în absența Rx. la un individ sănătos	<p>Amoxicilină p.o./i.m.: adult: 3 g/zi; copil 50-100 mg/kg/zi; în 2-3 prize/zi; 12-14 zile.</p>	Asocierea cu macrolide
Pneumonie la vârstnici; etilici; targați	<p>Amoxicilină/acid clavulanic i.v. + macrolide sau ciprofloxacină i.v., 14-21 zile</p>	<p>Internare obligatorie</p> <p>Cefalosporine G3 injectabil + Metronidazol i.v. (adult 1,5-2 g/zi copil 30 mg/kg/zi).</p>
Pneumonii severe	<p>Cefalosporine de G3 injectabile (ceftriaxonă i.v.) + macrolide sau ciprofloxacină i.v.; 14-21 zile</p>	
Pneumonii de inhalatie		

Tabelul 15.3. (continuare)

Situația clinică	Antibiotice de primă intenție*	În caz de eșec, după 48 de ore
Copil < 6 ani	Amoxicilină + acid clavulanic Cefalosporine G 3 injectabil, 10 zile.	
Pneumococ cu sensibilitate scăzută la penicilină	Amoxicilină 100 mg/kg/zi sau Ceftriaxonă 15-30 mg/kg/zi sau Cefotaximă 100 mg/kg/zi injectabil, 14 zile	Imipenem i.m./i.v.: adult 1-2 g/zi; copil 60 mg/kg/zi în 2-3 prize.

* Dozele și durata tratamentului antibiotic variază în funcție de gravitatea formei clinice.

4. În cazul decompensărilor cardiace, respiratorii, renale, hepatice, diabetice, tratamentul trebuie stabilit în urma unui consult interdisciplinar.

5. În cazul complicațiilor neurologice se solicită consult neurologic și se efectuează puncție lombară pentru examinarea cito-chimică a LCR. În aceste situații, pe lângă tratamentul simptomatic, se recomandă corticoterapie.

6. Complicațiile cardiace trebuie suspectate (clinic, ECG) de medicul infecționist și confirmate și tratate în colaborare cu cardiologul.

7. Sindromul Reye necesită internare în serviciul de terapie intensivă, iar tratamentul constă în:

- Reechilibrare hidroelectrolitică;
- Intubație și asistență respiratorie;
- Perfuzii cu glucoză pentru corectarea hipoglicemiei;
- Monitorizare hemodinamică;
- Tratarea edemului cerebral, care este principala cauză de moarte (manitol 20%, glucoză hipertona, furosemid). Unii recomandă monitorizarea tensiunii intracraniene printr-un cateter intraventricular;
- Antibioticoprofilaxie;
- Tratarea marilor tulburări metabolice: dializă, perfuzii cu aminoacizi.

8. Durata medie a spitalizării diferă în funcție de gravitatea formei clinice de gripă. Se apreciază că repausul la pat trebuie menținut încă 2-3 zile după dispariția febrei. Formele comune de gripă necesită o spitalizare de aproximativ 7 zile, iar cele complicate de 2-3 săptămâni.

Gripa necomplicată, la persoane fără un fond patologic nu necesită urmărire pe termen lung. Gripa complicată, la persoane cu un fond patologic ar trebui dispensarizată 2-3 săptămâni (controale clinice săptămânale) pentru a urmări vindecarea complicațiilor și compensarea afecțiunilor cronice decompensate.

PROFILAXIE

Profilaxia specifică a gripei cuprinde vaccinarea antigripală și chimioprofilaxia gripei.

1. Vaccinarea antigripală

În România se utilizează vaccinul cu virus inactivat.

Acesta este o suspensie virală pe ou embrionat, purificată și inactivată cu formol. Este preparat de Institutul „Dr. I. Cantacuzino” conform recomandărilor OMS din fiecare an.

Compoziția vaccinului este modificată anual în funcție de contextul epidemiologic. Vaccinul conține un amestec de tulpini virale A și B, tulpina A fiind cea care a provocat cea mai recentă epidemie de gripă.

Vaccinul antigripal este ambalat în fiole a câte 0,5 ml.

El se administrează intramuscular la copil sau subcutanat profund la adult.

Dozele recomandate sunt:

- pentru adult: doza are 0,5 ml;
- pentru copilul sub 10 ani: doza are 0,25 ml;
- pentru sugar: doza are 0,1 ml.

În România, pe lângă vaccinul antigripal preparat de Institutul „Dr. I. Cantacuzino” există și vaccinuri antigripale de import (Vaxigrip, Influvac, Fluarix), care conțin aceeași tulpină de virus gripal.

Vaccinul antigripal se administrează în fiecare toamnă (octombrie-noiembrie), înaintea izbucnirii epidemiei de gripă.

La 85% din cei vaccinați se obține o protecție eficientă pentru 6-9-12 luni, care acoperă perioada de incidență maximă a gripei în România (ianuarie-martie). Efectul protector apare după 2 săptămâni.

Toleranța este bună. Pot apare reacții locale în 10% din cazuri sau o curbatură febrilă în a 5-a zi, în 5% din cazuri.

Vaccinul este contraindicat la persoanele cunoscute ca fiind alergice la proteinele de ou. El trebuie temporizat în caz de boli infecțioase febrile și atunci când persoana a primit recent gamaglobuline.

Profilaxia în masă cu vaccin antigripal nu este nici posibilă și nici recomandată.

Indicațiile vaccinului antigripal sunt:

- Membrii colectivităților închise de copii și bătrâni (creșe, cămine de copii sau bătrâni, secții de boli cronice). Copiii pot fi vaccinați începând de la vârsta de 6 luni.
- Personalul din următoarele sectoare: medico-sanitar, transporturi, turism, poliție, armată, comerț, servicii publice.
- Bolnavii cu BPOC, astm bronșic, insuficiență cardiacă sau respiratorie, ciroză hepatică, diabet zaharat, neoplasme, insuficiență renală cronică, splenectomizați etc.
- Pacienți cu deficite imune congenitale sau dobândite (inclusiv infecția HIV).
- Gravide. Vaccinul antigripal poate fi utilizat în timpul sarcinii deoarece el conține virus inactivat, nu are efect teratogen. Recent OMS a recomandat vaccinarea sistematică a gravidelor aflate în trimestrul III de sarcină în timpul sezonului rece al anului.
- Copiii care necesită tratament cronic cu aspirină.

2. Chimioprofilaxia gripei

Locul terapiei antivirale în profilaxia gripei nu este încă foarte bine definit. *Advisory Committee on Immunization Practice (USA)* consideră că profilaxia gripei trebuie să se bazeze pe vaccinarea antigripală anuală, iar antiviralele trebuie folosite numai ca „adjuvanți” ai vaccinării, în cursul epidemiilor de gripă, la pacienții la risc pentru forme severe de boală. Scopul asocierii acestor „adjuvanți” este sporirea capacității protectoare a vaccinului. Chimioprofilaxia gripei este utilă la pacienții cu contraindicații pentru vaccin sau atunci când vaccinul este inefficient.

• Amantadină, Rimantadină

În SUA, Rimantadina (Flumadine) este avizată numai pentru tratamentul profilactic, în timp ce Amantadina (Symmetrel) este aprobată și pentru tratamentul curativ. În Franța este înregistrată numai Am sub numele de Mantadix. În România nu este înregistrată nici una din aceste două substanțe.

În scop profilactic dozele recomandate sunt: 100 mg x 2/zi la pacienții sub vârsta de 65 de ani și 100 mg x 1/zi pentru pacienții în vârstă de peste 65 de ani. Durata tratamentului este de 8-10 zile după un contact infectant în familie sau de 4-6 săptămâni în caz de contact infectant în colectivități de bătrâni. La copilul sub 9 ani doza recomandată este de 2,2 mg/kg x 2/zi, fără a depăși 150 mg/zi.

• Oseltamivir

Oseltamivirul poate fi recomandat în profilaxia gripei la adolescenți și adulți (după vârsta de 13 ani). Doza recomandată este de 75 mg x 1/zi, pe toată perioada epidemiei de gripă. Se poate recomanda un tratament preventiv de 7 zile atunci când a existat un contact infectant în urmă cu 2 zile, în absența epidemiei de gripă.

Chimioprofilaxia gripei este indicată în următoarele situații:

- persoanele aflate în grupele de risc pentru forme severe de gripă, care fie nu au fost vaccinate antigripal, fie au fost vaccinate tardiv (după începerea epidemiei), fie atunci când se presupune că sunt implicate tulpini virale neacoperite de vaccin.
- pacienții imunodeprimați, deoarece răspunsul lor imun postvaccinal poate fi inadecvat.
- persoane alergice la ovalbumina din vaccin.

Pentru a fi eficace, chimioprofilaxia trebuie să înceapă cât mai aproape de debutul epidemiei, să se întindă pe toată perioada acesteia și încă cel puțin 2 săptămâni după stingerea epidemiei. Persoanele vaccinate după începutul epidemiei trebuie să primească chimioprofilaxie până la instalarea răspunsului imun postvaccinal (2 săptămâni).

La vârstnici, la persoanele cu insuficiență renală și la cei cu probleme psihice pot apare tulburări neurologice minore prin mecanism dopaminergic (somnolență, anxietate, convulsii, halucinații etc). La aceștia se recomandă reducerea dozelor la jumătate. Mai pot apare intoleranță gastrică și erupții cutanate.

Administrată concomitent cu vaccinul, chimioprofilaxia crește eficiența acestuia.

Bibliografie:

1. Angelescu M. *Terapia cu antibiotice*. Ed. Medicală, București, 1998. Pag: 37-98; 279-319; 321-343.
2. Aramă Victoria. *Viroze respiratorii, Gripa, Pneumonii infecțioase*. În: al "Boli Infecțioase - Curs universitar", vol. II, sub redacția Prof. Dr. Mircea Chiotan. Ed. Shik, București, 1997; pag: 143-158.
3. L'Association des professeurs de Pathologie Infectieuse et tropicale de France. *Le POPI - guide de traitement en Maladies Infectieuses*. 6-e edition, Paris, 2001.
4. Chiotan M. *Boli Infecțioase*. Ed. Național, București, 1998; pag: 40-100; 133-137; 197- 200; 203-210.
5. Gherasim L. *Bolile aparatului respirator*. În: "Medicină Internă", vol. I. Ed. Medicală, București, 1995; pag: 13-18; 18-38; 38-91.
6. Sanford J., Gilbert D., Moellering R., Sande M. *The Sanford - Guide to antimicrobial therapy*, 2003.
7. Sherwood L. Gorbach, John G. Bartlett, Matthew Falagas, Davidson H. Hamer. *Guidelines for Infectious Diseases in Primary Care*, 1999; pag: 3-44; 235-259; 273-325.
8. Chidiac Christian. *Prise en charge de la grippe*. Guide pratique 2001.
9. Whitley R.J. *Traitement de la grippe par oseltamivir oral chez l'enfant*. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20:127-133.
10. Treanor J. *Efficacite et tolerance de l'oseltamivir, inhibiteur de la neuraminidase, administre par voie orale dans le traitement de la grippe*. *JAMA*. 2000; 283:1016-1024.
11. Welliver R. *Efficacite de l'oseltamivir utilise en prophylaxie de la grippe au sein du creche familial*. *JAMA* 2001; 6:748-755.
12. McClellan K. *L'oseltamivir - analyse reactualisee de son utilisation dans la grippe*. *Drugs* 2001; 61:263-283.
13. Bartlett JG. *Management of respiratory tract infections*, 1999.
14. Bartlett JG. *Pocket book of infectious disease therapy*, 2003.
15. Bouvet E. *Guide des antiviraux*. 2-eme edition, 2000.