

ATUALIZAÇÃO NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA - 2020

Coordenação: Renato de Ávila Kfour¹ e Marco Aurélio Sáfi²

Autores: Cristina Oliveira Cruz², Débora Carla Chong Silva³, Eitan Naaman Berezin²,
Fátima Pombo³, Gustavo Falbo Waldalsen⁴, Marco Aurélio Sáfi²,
Regina Terse Ramos³, Renata Di Francesco⁵, Renato de Ávila Kfour²,
Solange Dourado de Andrade¹, Tânia Petraglia¹

Revisores: Dirceu Solé⁶, Luciana Rodrigues Silva⁶

¹Departamento Científico de Imunizações, ²Departamento Científico de Infectologia,

³Departamento Científico de Pneumologia, ⁴Departamento Científico de Alergia,

⁵Departamento Científico de Otorrinolaringologia, ⁶Coordenação dos Documentos Científicos

Departamento Científico de Imunizações da SBP

Presidente: Renato de Ávila Kfour

Secretária: Tânia Cristina de M. Barros Petraglia

Conselho Científico: Eduardo Jorge da Fonseca Lima, Helena Keico Sato, Heloisa Ihle Garcia Giamberardino,
Solange Dourado de Andrade, Ricardo Queiroz Gurgel, Sonia Maria de Faria,
Maria do Socorro Ferreira Martins

Departamento Científico de Infectologia da SBP

Presidente: Marco Aurélio Palazzi Sáfi

Secretária: Cristina de Oliveira Rodrigues

Conselho Científico: Analíria Moraes Pimentel, Aroldo Prohmann de Carvalho, Maria Ângela Wanderley Rocha,
Sílvia Regina Marques, Euzanete Maria Coser, Eitan Naaman Berezin

Departamento Científico de Pneumologia

Presidente: Maria de Fátima Bazhuni Pombo March

Secretária: Regina Terse Trindade Ramos

Conselho Científico: Carlos Antonio Riedi, Cássio da Cunha Ibiapina, Débora Carla Chong e Silva,
Gilvan da Cruz Barbosa Araujo, José Dirceu Ribeiro, Patrícia Gomes de Matos Bezerra

Departamento Científico de Alergia

Presidente: Herberto Jose Chong Neto

Secretário: Gustavo F. Wandalsen

Conselho Científico: Adriana Azoubel Antunes, Antônio Carlos Pastorino, Arnaldo Carlos Porto Neto,
Fábio Chigres Kuschnir, Maria das Graças Nascimento Silva, Marisa Lages Ribeiro,
Ronney Correa Mendes

Departamento Científico de Otorrinolaringologia

Presidente: Renata Cantisani Di Francesco

Secretário: Ricardo Neves Godinho

Conselho Científico: Cláudia Schweiger, Elise Zimmermann, Maria Beatriz Rotta Pereira,
Melissa Ameloti Gomes Avelino, Sílvia Antônio Monteiro Marone

Índice

1) Introdução	3
2) Virologia/Etiologia	3
3) Epidemiologia	4
4) Vigilância de Influenza no Brasil	7
5) Manifestações Clínicas	8
6) Diagnóstico	11
7) Tratamento	14
8) Prevenção	19
9) Isolamento e medidas de controle	24

1. Introdução

A influenza é uma infecção viral aguda que acomete, especialmente, o sistema respiratório. É de transmissibilidade elevada e distribuição global, com tendência a se disseminar facilmente em epidemias sazonais, podendo também causar pandemias¹.

Estima-se que, anualmente, 5% a 10% dos adultos e 20% a 30% das crianças sejam infectadas em cada epidemia. Embora a grande maioria dos casos resulte em doença leve, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que as epidemias resultem em 3 a 5 milhões de casos graves e 290.000 a 650.000 mortes associadas à infecção a cada ano^{1,2}.

O vírus influenza A tem, ainda, potencial pandêmico, pela sua capacidade de rearranjo com variantes do vírus que acometem outras espécies, situação que exige constante vigilância³.

A maioria dos casos graves, complicações, hospitalizações e óbitos decorrentes da infecção pelo influenza se dá em indivíduos pertencentes aos grupos de risco: idosos, crianças nos primeiros anos de vida, gestantes e portadores de doenças crônicas ou imunocomprometidos⁴.

Outro aspecto importante a ser destacado é que a infecção se associa à descompensação de doenças crônicas de base (asma, doença cardíaca entre outras) e não raramente complicações bacterianas secundárias ao influenza se desenvolvem, resultando em maior morbimortalidade^{5,6}.

As crianças desempenham importante papel na cadeia de transmissão, pois além de serem acometidas de forma importante, quando infectadas, excretam o vírus por tempo mais prolongado. O absenteísmo escolar e casos secundários na família elevam ainda mais a importância da prevenção na pediatria⁷.

A abordagem adequada da criança e do adolescente com influenza é sempre um desafio, e envolve conhecimento, por parte do pediatra, dos aspectos epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e profiláticos.

Esta diretriz atualiza todos os aspectos envolvidos na doença, de seu reconhecimento ao tratamento, bem como sua profilaxia.

Referências:

01. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(47):461-76.
02. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis 2018; 18: 1191–210.
03. Murray CJ, Lopez AD, Chin B, et al. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918–20 pandemic: a quantitative analysis. Lancet. 2006; 368: 2211–18.
04. Coleman BL, Fadel AS, Fitzpatrick T, et al. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta- analysis. Influenza Other Respi Viruses. 2018;12:22–29.
05. American Academy of Pediatrics. RED BOOK, 2018. Influenza Vaccine, section 2 p. 483.
06. Shrestha S, Foxman B, Weinberger DM, et al. Identifying the interaction between influenza and pneumococcal pneumonia using incidence data. Sci Transl Med. 2013;5(191):191ra84. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005982>.
07. Willis GA, Preen DB, Richmond PC, et al. WAIVE Study Team. The impact of influenza infection on young children, their family and the health care system. Influenza Other Respir Viruses 2019;13:18–27.

2. Virologia/Etiologia

Os vírus influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae*, sendo divididos em quatro tipos (A, B, C e D), dependendo das suas diferenças genéticas e antigênicas. Os vírus A e B são os principais responsáveis pelas infecções em humanos. Infecções pelo vírus C são raras, e, em geral, de leve intensidade. Os vírus D são os mais recentemente descobertos e infectam animais (principalmente o gado), ainda sem evidências conclusivas de infecção em humanos³. Os vírus A podem também infectar diversas outras espécies animais, incluindo aves, porcos, cavalos e mamíferos marinhos^{1,2}.

Os vírus A e B possuem genoma com oito segmentos de RNA de fita única e polaridade negativa. Os vírus A são classificados em subtipos pela variação antigênica de duas glicoproteínas de superfície, a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA). Já foram descritos 18 subtipos de HA e 11 subtipos de NA. Os vírus in-

fluência tipo B, com suas duas linhagens (B/Victoria e B/Yamagata) infectam apenas humanos e não possuem reservatório animal conhecido. Eles desenvolvem variações antigênicas menos frequentes em seu genoma, limitando-se a casos de influenza sazonal e raramente a epidemias^{1,2}.

Cada novo vírus influenza identificado recebe um nome de acordo com as seguintes características: tipo de vírus (A, B, C ou D), espécie na qual o vírus foi isolado (caso não especificado, o vírus é considerado humano), a localização geográfica onde foi isolado, o número da amostra e o ano de isolamento. No caso dos vírus A, o subtipo de hemaglutinina e neuraminidase é informado entre parênteses [Ex: vírus influenza A/Turkey/Ontario/6118/1968 (H8N4)]².

O genoma dos vírus influenza pode codificar até 16 proteínas incluindo: HA, NA, proteína da matriz (M1), proteína do canal iônico (M2), nucleoproteína (NP), proteínas do complexo RNA polimerase (PB1, PB2 e PA) e proteínas não estruturais (NS1 e NS2)⁴. As duas proteínas de superfície desempenham papel importante no processo de infecção e replicação do vírus, sendo grandes responsáveis por sua virulência⁴. A HA é composta por um dímero HA1-HA2, sendo a porção HA1 fundamental para a adesão do vírus aos receptores de ácido siálico presentes nas células do trato respiratório humano, enquanto a porção HA2 desencadeia o processo de fusão entre o envelope viral e a membrana celular^{1,2}. A NA possui atividade enzimática que possibilita a saída do vírus da célula infectada pela clivagem do ácido siálico. A replicação viral leva à morte da célula infectada⁴.

Os mecanismos de diversificação e transformação gênica dos vírus influenza são responsáveis por sua perpetuação ao longo das décadas, e por suas epidemias e pandemias. Os principais mecanismos envolvidos nesse processo são os de mutação e o rearranjo gênico^{1,2}. Mutações constantes nas proteínas de superfície (HA e NA) dos vírus influenza, também conhecidas como *antigenic drift*, geram alterações antigênicas que impedem o reconhecimento do vírus pelos anticorpos do hospedeiro. Esse mecanismo dificulta a resposta imunológica de pessoas previamente infectadas ou vacinadas e é diretamente responsável pelas epidemias sazonais do vírus influenza^{1,5}.

Outro tipo de mudança é chamada de *antigenic shift*, alteração abrupta e importante em um vírus influenza A, menos frequentes que os *drift*, resultando em novas proteínas (HA e NA). A mudança resulta em um novo subtipo de influenza A que pode se associar às pandemias em humanos^{1,4}.

Atualmente, quatro subtipos do vírus influenza circulam em humanos: dois do tipo A (H1N1 e H3N2) e dois do tipo B (linhagens Victoria e Yamagata). Anticorpos específicos para esses vários antígenos, especialmente para a hemaglutinina, são importantes determinantes da imunidade⁶.

Referências

01. Krammer F, Smith G, Fouchier R, et al. Influenza. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):3.
02. Voskarides K, Christaki E, Nikolopoulos G. Influenza virus-host co-evolution. A predator-prey relationship? Front Immunol. 2018;9:2017.
03. Trombetta CM, Marchi S, Manini I et al. Influenza D Virus: Serological Evidence in the Italian Population from 2005 to 2017. Viruses. 2020, 12, 30.
04. Shao W, Li X, Goraya M, et al. Evolution of Influenza A virus by mutation and re-assortment. Int J Mol Sci. 2017;18(8).
05. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. Nat Rev Immunol. 2019;19:383-97.
06. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. BMJ. 2016;355:i6258.

3. Epidemiologia

Os vírus influenza são causas frequentes de doenças respiratórias agudas, com impacto significativo para a saúde humana, para a economia e para a sociedade. Sabe-se que esses vírus são causas conhecidas de epidemias sazonais e pandemias. O acometimento pela doença pode resultar em hospitalização e morte, principalmente entre os grupos de alto risco¹.

As estimativas do impacto da influenza sobre as diferentes populações têm sido tema de diversos estudos. Em 2017 a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que a cada ano ocorram 290.000 a 650.000 mortes associadas às doenças respiratórias causadas pelo influenza sazonal². Estudo conduzido por Rolfe e colaboradores sobre a carga da gripe sazonal nos Estados Unidos demonstrou que, durante as temporadas de 2010 a 2016, o número de doenças relacionadas à influenza variou de 9,2 a 35,6 milhões, incluindo 140.000 a 710.000 hospitalizações³. Paget e colaboradores avaliaram as estimativas regionais e globais da mortalidade por influenza em 31 países, abrangendo

do as cinco regiões da OMS no período de 2002 a 2011. A partir desses dados, e usando modelos estatísticos, extrapolaram a carga da doença para todos os 193 países do mundo. Os autores estimaram uma média de 389.000 (294.000 a 518.000) mortes por doenças respiratórias associadas à gripe globalmente a cada ano, correspondendo a aproximadamente 2% de todas as mortes anuais por doenças respiratórias. Destas, 67% ocorrem entre os indivíduos de 65 anos e mais⁴. Informações sobre a carga da doença nas Américas foram publicadas por Palekar e colaboradores em 2019. Os autores avaliaram as taxas de hospitalizações por causas respiratórias associadas à influenza nas Américas entre 2010 e 2015, com dados de 35 países, incluindo o Brasil. A taxa média de hospitalização por doença respiratória associada à influenza foi 90/100.000 habitantes entre crianças com idade inferior a cinco anos, 21/100.000 habitantes entre pessoas entre cinco e 64 anos e 141/100.000 entre pessoas com idade igual ou acima de 65 anos⁵.

Embora a doença grave por influenza possa ocorrer em todas as idades, as crianças são especialmente acometidas^{6,7}. Em uma análise sistemática sobre a carga global da gripe em hospitalizações por doenças respiratórias em crianças, entre 1982 e 2012, Lafond e colaboradores relataram que a gripe foi associada a 10% das internações de causas respiratórias em menores de 18 anos no mundo. Estimaram que, em média, a gripe resultou em aproximadamente 374.000 hospitalizações ao ano em crianças menores de um ano, das quais 228.000 ocorrem em crianças menores de seis meses e 870.000 em crianças com menos de cinco anos. As taxas de hospitalização associadas à gripe foram três vezes mais altas nos países em desenvolvimento do que nos países industrializados⁶. Estudos também relatam que as taxas de hospitalização entre crianças menores de dois anos são semelhantes às taxas de hospitalização entre pessoas com 65 anos ou mais⁸.

3.1. Transmissão

A transmissão da gripe ocorre principalmente de pessoa a pessoa, por meio de gotículas respiratórias produzidas por tosse, espirros ou fala de uma pessoa infectada para uma pessoa suscetível, o que requer um contato próximo entre elas porque as gotas geralmente atingem distâncias curtas. Outro modo de transmissão é pela transferência manual do vírus influenza das superfícies contaminadas por gotículas (fômites), para as superfícies mucosas da face por auto-inoculação⁷⁻⁹.

3.2. Período de Incubação e período de transmissibilidade

O período de incubação da gripe é de um a quatro dias, com média de dois dias. A transmissão do vírus a partir de indivíduos infectados ocorre um a dois dias antes do início de sintomas. O pico da excreção viral ocorre entre 24 e 72 horas do início da doença, e declina até níveis não detectáveis por volta do quinto dia após o início dos sintomas. As crianças, comparadas aos adultos, excretam vírus mais precocemente, com maior carga viral e por períodos mais longos, podendo durar de sete a 10 dias ou mais. Imunocomprometidos podem excretar vírus por semanas ou até meses⁷⁻¹⁰.

3.3. Condições e fatores de risco para complicações

Alguns grupos populacionais apresentam, com maior frequência, complicações da doença e maiores taxas de mortalidade por influenza sazonal¹. Os fatores de risco ou co-morbidades adicionais que aumentam a probabilidade de desenvolver complicações graves induzidas pela gripe são:

- Idade inferior a dois anos;
- Idade superior a 60 anos;
- Doenças respiratórias crônicas;
- Doenças cardiovasculares;
- Imunodeficiências;
- Doenças renais crônicas;
- Hepatopatias;
- Doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme);
- Doenças metabólicas (incluindo diabetes mellitus);
- Transtornos neurológicos e do desenvolvimento;
- Gravidez e puerpério;
- Obesidade.

Por outro lado, quando se trata de pandemias de influenza, adultos jovens apresentam altas taxas de hospitalização e letalidade, enquanto os idosos podem estar parcialmente protegidos devido à imunidade pré-existente¹.

3.4. Influenza Pandêmica

O vírus influenza A possui alta capacidade de mutação antigênica. Assim, quando ocorre a reorganização do

material genético entre os subtipos virais (conhecidas como “*antigenic shifts*”), inclusive com troca genética com vírus não humanos, resultando em uma nova cepa de vírus, existe risco potencial de pandemia. A pandemia ocorrerá caso essa nova cepa originada tenha capacidade de infectar seres humanos e de ser transmitida eficientemente de pessoa para pessoa de maneira sustentada, ocasionando rápida disseminação e impacto entre os suscetíveis não imunes, com grande repercussão social e econômica^{1,8,10}.

A primeira pandemia conhecida foi a de 1889, “Gripe russa” (H3N8), seguida pela “gripe espanhola” (H1N1) de 1918, a “gripe asiática” em 1957 (H2N2), a “gripe de Hong Kong” em 1968 (H3N2) e a “gripe suína” de 2009 (H1N1). A pandemia de gripe mais conhecida, a gripe espanhola de 1918, e a pandemia de 2009, foram causadas por um vírus H1N1. O vírus de 1918 infectou cerca de um terço da população mundial e foi responsável pela morte de pelo menos 50 milhões de pessoas em um ano, com alta taxa de mortalidade, especialmente na população de 20 a 40 anos de idade. A pandemia de 2009, causada pelo influenza A(H1N1)pdm09, resultou em 18.500 casos laboratoriais relatados e estima-se que, no total, causou mais de 200.000 mortes, devido à insuficiência respiratória e 80.000 mortes por insuficiência cardiovascular. Importante destacar que mais de 80% dos casos letais afetaram a população com idade inferior a 65 anos¹. Diferente da influenza sazonal, as pandemias têm ocorrido a cada 20 a 30 anos, e geralmente apresentam sintomas mais graves, afetando principalmente a população de adultos saudáveis, em geral, com altas taxas de mortalidade¹.

O vírus pandêmico A(H1N1)pdm09 está agora estabelecido como um vírus sazonal da influenza em humanos⁹.

3.5. Sazonalidade

A influenza é uma doença sazonal de ocorrência anual. Entretanto, a prevalência de cada tipo e subtipo pode variar entre as comunidades e dentro de uma única comunidade ao longo de uma temporada. Em regiões de clima temperado as epidemias sazonais geralmente ocorrem durante a estação fria (hemisfério norte: dezembro a maio; hemisfério sul: maio a setembro), devido às condições ambientais¹¹. O clima seco e frio é uma condição importante para o início da epidemia, favorecendo tanto a capacidade do vírus sobreviver e se espalhar, quanto à depressão do sistema imunológico de seu hospedeiro. Nas regiões subtropicais e tropicais, as estações de gripe são menos marcadas; nestas regiões a temperatura oscila pouco, condições úmidas

são constantes e as infecções podem ocorrer durante o ano todo^{11,12}.

O Brasil, país de dimensões continentais, que abrange ampla gama de latitudes e seis subtipos climáticos (equatorial, tropical, semiárido, tropical de altitude, temperado e subtropical), tem o pico das epidemias de influenza em momentos distintos nas diferentes regiões do país. Almeida e colaboradores (2018), procurando compreender a importância da latitude e do clima na dinâmica sazonal da gripe no Brasil, analisaram os dados de incidência semanal da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) nos estados da federação, entre 2010 a 2016, e identificaram uma periodicidade anual clara em 44% dos estados do país, agrupados principalmente ao longo da região costeira. A maioria dos estados da Amazônia e do Centro-Oeste não apresenta comportamento sazonal¹².

Referências:

- Peteranderl C, Herold S, Schmoldt C. Human Influenza Virus Infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016;37(4):487-500.
- World Health Organization. News Release: Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/en/>. Acesso em 19/02/2020.
- Rolfes MA, Foppa IM, Garg S, et al. Annual estimates of the burden of seasonal influenza in the United States: A tool for strengthening influenza surveillance and preparedness. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(1):132-137.
- Paget J, Spreeuwenberg P, Charu V. et al. Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network and GLaMOR Collaborating Teams*. Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *J Glob Health.* 2019;9(2):020421.
- Palekar RS, Rolfes MA, Arriola CS, et al. Burden of influenza-associated respiratory hospitalizations in the Americas, 2010-2015. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221479.
- Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, et al. (2016) Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med.* 13(3):e1001977
- Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr.* 2017 Jun;29(3):297-302.

08. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:476-490.
09. Kumar V. Influenza in Children. Indian J Pediatr. 2017;84(2):139-143.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 4ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 725 p.9-32.
11. Ferroni E, Jefferson T. Influenza. BMJ Clin Evid. 2011 Oct 21;2011. pii: 0911.
12. Almeida A, Codeço C, Luz PM. Seasonal dynamics of influenza in Brazil: the latitude effect. BMC Infect Dis. 2018;18(1):695.

4. Vigilância de influenza no Brasil

A vigilância epidemiológica da influenza tem como objetivos: a identificação dos vírus respiratórios para adequação da vacina sazonal; caracterização da patogenicidade e virulência, visando a orientação terapêutica em cada período sazonal; isolamento de espécimes virais e envio ao Centro Colaborador de influenza da Organização Mundial da Saúde (OMS); garantia da representatividade mínima da circulação viral em todos os estados do País e identificação precoce de novos subtipos virais¹.

A vigilância da influenza no Brasil é composta pela vigilância sentinela de Síndrome Gripal (SG) e de Síndrome Respiratória Aguda Grave em pacientes hospitalizados (SRAG-hospitalizado). Todas as estratégias adotadas pelos governos para enfrentamento da doença são reflexos desses sistemas de vigilância^{1,2}.

Em 2019, entre janeiro e início de dezembro, foram notificados 39.190 casos de SRAG, sendo 81,8% (32.048/39.190) com amostras processadas para pesquisa de vírus respiratórios. Destas, 17,8% (5.714/32.048) foram classificadas como SRAG por influenza e 23,6% (7.556/32.048) como outros vírus respiratórios¹.

Dentre os casos de influenza 59,5% (3.399/5.714) foram influenza A(H1N1)pdm09; 13,5% (772/5.714) influenza A

não sub-tipado; 12,1% (694/5.714) influenza B e 14,9% (849/5.714) influenza A (H3N2)¹.

Os casos de SRAG por influenza apresentaram mediana de idade de 37 anos, variando de 0 a 101 anos. O coeficiente de hospitalização de casos de SRAG por influenza foi de 2,7/100.000 habitantes. Em relação à distribuição geográfica, a região Sudeste registrou o maior número de casos de SRAG por influenza 40,7% (2.327/5.714)¹.

No mesmo período foram notificados 4.939 óbitos por SRAG, o que corresponde a 12,6% (4.939/39.190) do total de casos. Do total de óbitos notificados, 22,5% (1.109/4.939) foram confirmados para vírus influenza, sendo 71% (787/1.109) decorrentes de influenza A(H1N1) pdm09; 11,0% (122/1.109) por influenza A não sub-tipado; 7,3% (81/1.109) por influenza B e 10,7% (119/1.109) por influenza A(H3N2). O coeficiente de mortalidade por influenza no Brasil está em 0,5/100.000 habitantes. O estado com maior número de óbitos por influenza foi São Paulo, com 24,6% (273/1.109)¹.

Dentre os indivíduos que evoluíram para o óbito por influenza a mediana da idade foi 55 anos, variando de 0 a 100 anos e 72,9% (808/1.109) apresentaram pelo menos um fator de risco, com destaque para: adultos com 60 ou mais anos (54,6%), cardiopatas (35,9%), diabetes mellitus (27,6%), pneumopatas (17,0%) e crianças menores de cinco anos (11,8%)¹.

A vacinação contra influenza é realizada por campanhas anuais desde 1999, com objetivo de reduzir internações, complicações e óbitos na população alvo. Os grupos prioritários para vacinação são selecionados obedecendo critérios técnicos e científicos, além de dados de vigilância epidemiológica, entre outros. Entre 1999 e 2019, a inclusão de novos grupos prioritários ampliou a oferta da vacina para a população, inclusive para as crianças².

A concordância entre a composição da cepa vacinal e a cepa circulante é fator primordial na efetividade da vacinação durante uma epidemia. Dados relativos a não concordância (*mismatch*) para a cepa B, por exemplo, são importantes para avaliações epidemiológicas e de impacto da vacina trivalente. De 2010 a 2019 a média de não concordância foi de 46%³.

No Brasil, as coberturas vacinais, em geral, têm atingido as metas estabelecidas, a despeito de se observar uma diminuição no grupo de gestantes e crianças nos últimos anos².

A vigilância da influenza tem avançado principalmente no diagnóstico laboratorial, na distribuição de medicamen-

tos e na ampliação da população-alvo nas campanhas de vacinação anual, porém a doença continua causando um número importante de casos e óbitos a cada epidemia, sendo necessário o fortalecimento das ações de prevenção e redução da morbimortalidade, com destaque à vacinação como uma importante ferramenta para o controle da doença².

Referências:

01. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 49 de 2019. Dez. 2019. Volume 50; nº 38.
02. Almeida WAF, Alves RV, Silva AF, et al. Influenza. In. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico número especial, set 2019.
03. Luna EJA. Influenza B virus circulation in Brazil: review of 7 seasons (2010-2016). Abstract presented in European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana Slovenia 2019. Disponível em: <https://espidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/21/2019/05/ESPID-2019-Accepted-Abstracts-Listed.pdf>. Acesso em 06 de abril de 2020.

5. Manifestações clínicas

5.1. Síndrome gripal

Entende-se por síndrome gripal o comprometimento de vias aéreas superiores (estruturas compreendidas da cavidade nasal até a epiglote) associado a pelo menos um sinal de comprometimento sistêmico.¹

A febre (temperatura acima de 37,8°C) é o sinal mais proeminente em crianças com gripe; caracteriza-se, geralmente, por início súbito, com declínio por volta do terceiro dia e normalização em até 6 dias. Nas crianças, especialmente nas menores de três anos, a febre pode apresentar-se mais alta e prolongada.^{1,2}

Os sintomas respiratórios mais comuns são: coriza (rinite), tosse não produtiva, disfonia (rouquidão) e dor de garganta (odinofagia). Além da febre, os demais sintomas sistêmicos frequentes são: mialgia, calafrios, mal estar geral, apatia, fadiga e cefaleia. Na criança, diferente do adulto, a rouquidão e a linfonodomegalia cervical são achados comuns.^{1,2}

Os sintomas gastrointestinais são menos comumente associados à gripe, mas ocorrem em torno de 10 a 30% das crianças.¹⁻³

A síndrome gripal, usualmente, é um quadro autolimitado e a maioria das pessoas afetadas recupera-se em 3 a 5 dias, embora a tosse e mal estar possam persistir por até duas semanas. Complicações podem ocorrer particularmente em indivíduos mais vulneráveis, como os portadores de doenças crônicas, imunocomprometidos ou portadores de outras condições subjacentes.¹⁻⁵

O pediatra deve suspeitar de síndrome gripal em toda criança com febre de início súbito, mesmo que referida, associado aos sintomas de vias aéreas superiores e um dos sintomas sistêmicos: mialgia, cefaleia ou artralgia. Nas menores de dois anos, onde a obtenção da queixa é mais difícil, considera-se compatível a febre de início súbito, mesmo que referida, associada aos sintomas respiratórios relatados, na ausência de outros diagnósticos específicos.^{1,2,4}

5.2. Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)

Considera-se SRAG quando, além dos sinais da síndrome gripal, o paciente apresente dispneia ou os seguintes sinais de gravidade:

- Saturação de SpO2 <95% em ar ambiente;
- Sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade;
- Piora nas condições clínicas de doença de base;
- Hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente;

Ou

- Indivíduo de qualquer idade com quadro de insuficiência respiratória aguda, durante período sazonal.

Em crianças: além dos itens anteriores, observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.¹⁻³

Algumas crianças evoluem com insuficiência respiratória franca, necessitando suporte ventilatório para manejo do quadro. Não é incomum que estes pacientes graves apresentem concomitantemente hemorragia pulmonar, encefalopatia causada pelo influenza (com alteração do nível de consciência) e choque séptico.^{4,5}

Em estudo avaliando 77 pacientes pediátricos admitidos em UTI por SRAG por influenza, identificaram-se características associadas a mau prognóstico: idade avançada (média de três anos de idade), nível de saturação de oxigênio (SpO2) <90% à admissão com ne-

cessidade de fração de oxigênio no ar inspirado ($\text{FiO}_2 > 60\%$), pneumorragia, encefalopatia associada à influenza, choque séptico, aumento do nível de alanina aminotransferase ($> 100\text{UI/L}$), aumento do nível de aspartato aminotransferase ($> 100\text{UI/L}$) e aumento do nível de lactato desidrogenase ($> 500\text{UI/L}$). Os pacientes que foram a óbito apresentaram níveis de $\text{SpO}_2 < 90\%$ na admissão e encefalopatia mais frequentemente do que aqueles que sobreviveram.⁵

Exames laboratoriais podem contribuir, em determinadas situações, no estadiamento da gravidade do quadro.^{5,6}

Os achados radiológicos na SRAG variam desde infiltrado intersticial difuso, com acometimento principal dos lobos médios e inferior, até consolidações de tamanhos variáveis nos casos que complicam com pneumonia.^{5,6}

O pediatra precisa estar atento à identificação e tomada de decisão rápida nos quadros de SRAG, pois o quadro tem grande impacto na morbimortalidade, especialmente em menores de cinco anos.

5.3. Infecções por outros vírus respiratórios: diagnóstico diferencial

Vários estudos investigaram se a apresentação clínica da gripe difere, dependendo do tipo de vírus que causou a doença, enfocando populações pediátricas e estações específicas do influenza.⁷

Outros vírus respiratórios, ao infectarem crianças, causam sintomas muito semelhantes à infecção causada pelo vírus influenza. Esta distinção clínica é mais difícil quanto menor a idade da criança, pois o principal sinal clínico da infecção pelo influenza que é a febre, pode estar presente em outras infecções virais.^{7,8}

Apresentações clínicas de acometimento das vias aéreas superiores e inferiores, como a bronquiolite viral aguda e a pneumonia, já foram descritas em infecções pelo influenza, vírus sincicial respiratório (VSR), bocavírus, rinovírus, metapneumovírus, grupo parainfluenza, adenovírus e coronavírus, identificados isoladamente ou em co-deteções.^{8,9}

Em estudo que avaliou 137 casos de infecções do trato respiratório inferior em lactentes prematuros no primeiro ano de vida, o vírus influenza (A e B) foi isolado em 13,4% das amostras positivas. Não houve associação entre as apresentações clínicas e a gravidade (necessidade de internação) das infecções e o tipo de vírus isolado. Nesta amostra, o VSR foi o vírus mais comumente encontrado.⁹

Não foram observadas diferenças clínicas entre infecções causadas pelos subtipos do influenza, na maioria dos casos. No entanto, algumas características foram relatadas, como a infecção pelo influenza B causando maior incidência de mialgia entre crianças que conseguem relatar sintomas subjetivos.^{7,10}

Por outro lado, pacientes com doenças congênitas (síndrome do coração esquerdo hipoplásico, distúrbio neuromotor, síndrome de Swyer-James, epilepsia, paralisia cerebral, fenda laringotraqueal ou deficiência imunológica) e condições genéticas preexistentes (fibrose cística, anemia falciforme, trissomia do cromossomo 10, ou doença de Niemann Pick) foram mais suscetíveis à infecção por influenza A.¹¹

O IBVD (*Influenza B in Viruses Database Study*) coletou informações sobre sinais e sintomas, no início da doença, de pacientes com gripe e compararam com a apresentação clínica dos pacientes nas diversas faixas etárias e entre os tipos de vírus (A e B) e subtipos/linhagens. Houve apenas algumas diferenças na apresentação clínica de pacientes com menos de quatro anos. Os pacientes com influenza A apresentaram frequência um pouco mais alta de tremores e rinite, quando comparados aos infectados pelo tipo B. Os infectados pelo tipo A (H3N2) tiveram mais rinite, enquanto a tosse e a expectoração foram mais frequentes nos infectados pelo vírus A (H1N1).¹³

Pacientes entre 5 a 14 anos infectados pelo vírus influenza A, mostraram-se mais sintomáticos, especialmente em relação à tosse e expectoração e os infectados pelo subtipo A (H3N2) apresentaram faringite e otite/dor de ouvido e outros sintomas com maior frequência do que os infectados pelo vírus influenza B. Os infectados pelo influenza B apresentaram mais sintomas gastrintestinais.¹³

5.4. Complicações

Crianças e adolescentes com determinadas condições médicas subjacentes têm alto risco de complicações da gripe, conforme descrito no quadro 1.^{1,3}

A infecção por influenza pode predispor a infecções bacterianas secundárias das vias aéreas superiores¹⁴. Cerca de 20% das crianças e adolescentes podem apresentar otite média aguda e esta frequência pode chegar a de 39,7%, nos menores de três anos de idade¹⁵. Já rinosinusite aguda pode acometer 3,5% das crianças e também adultos jovens ou adolescentes. Menos comumente temos as laringotraqueítes e as faringotonsilites por *Streptococcus pyogenes*, complicações mais comumente vista em adultos jovens e adolescentes¹⁶⁻¹⁸.

É difícil saber quais subgrupos de influenza apresentam maiores taxas de complicações. Gutierrez e colaboradores encontraram taxas de 0,55% entre os diagnóstica-

dos com influenza A (H1N1)¹⁹. Outros relatos mostram uma maior morbimortalidade relacionada ao influenza A (H3N2) do que ao H1N1 ou B²⁰.

Quadro 1. Condições de risco de complicações da gripe.

- Menores de cinco anos, especialmente menores dois anos, independentemente da presença de comorbidades;
- Menores de 6 meses de idade apresentam as maiores taxas de hospitalização e morte entre crianças;
- Presença de doença pulmonar crônica (incluindo asma e fibrose cística), doença cardiovascular hemodinamicamente significativa; doença renal, hepática ou hematológica (incluindo doença falciforme e outras hemoglobinopatias) e distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus);
- Presença de imunossupressão atribuível a causas variadas, incluindo a causada por medicamentos, congênicas ou secundária à infecção pelo HIV;
- Condições neurológicas; por exemplo: disfunção cognitiva, epilepsia, paralisia cerebral, síndrome de Down, doenças neuromusculares;
- Condições que comprometam a função respiratória ou o manuseio de secreções (incluindo traqueostomia e ventilação mecânica);
- População indígena aldeada ou com dificuldade de acesso;
- Pacientes com tuberculose;
- Uso de aspirina/salicilatos em longo prazo (incluindo aqueles com doença de Kawasaki e condições reumatológicas) por causa do risco aumentado de síndrome de Reye.

Adaptado de COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2019–2020.

Jung e colaboradores encontraram 60% de co-infecção vírus e bactérias em aspirados da rinofaringe, sem diferenciar o que é realmente infecção secundária e o que é colonização. A infecção viral facilita a adesão das bactérias devido às alterações do epitélio respiratório provocadas pelo influenza, e pequena porcentagem pode apresentar a doença invasiva²¹.

Deve-se considerar um quadro bacteriano e, portanto, a prescrição da antibioticoterapia, quando há piora dos sintomas por volta do quinto dia do início do quadro viral ou persistência dos sintomas por mais de 10 dias. São sinais sugestivos de complicações bacterianas a rinorreia predominantemente unilateral, rinorreia posterior purulenta, febre alta, dificuldade respiratória e toxemia. Exames de imagem não estão indicados para diferenciar quadros virais de bacterianos²².

Embora as otites e as sinusites sejam as complicações mais frequentes da gripe, são consideradas de menor gravidade, enquanto a pneumonia é uma complicação potencialmente grave, que pode ser causada pelo próprio vírus influenza ou por infecções bacterianas secundárias, sendo protagonistas destas infecções o *S. pneumoniae* e o *S. aureus*¹⁴.

Outras possíveis complicações graves desencadeadas pela gripe incluem a miocardite, encefalite, polirradiculoneurite (síndrome de Guillain-Barré), miosite, rabdomiólise e falência de múltiplos órgãos. A infecção pelo vírus influenza, em alguns indivíduos, pode desencadear uma intensa resposta inflamatória sistêmica, levando a quadros sépticos com risco de vida nestes casos. A gripe pode ainda contribuir para a descompensação de doenças de base como diabetes, doenças cardiovasculares, asma e outras doenças pulmonares crônicas.

Referências

01. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
02. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr* 2017, 29:297 – 302.
03. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2019–2020. *Pediatrics*. 2019;144(4): e20192478

04. Olson DR, Heffernan RT, Paladini M, et al. Monitoring the impact of influenza by age: Emergency department fever and respiratory complaint surveillance in New York City. *PLoS Med*. 2007;4(8):e247.
05. Scotta MC, Mattiello R, Marostica PJ et al. Risk factors for need of mechanical ventilation in children with Influenza A(H1N1)pdm09. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:444-9.
06. Shi T, Nie Z, Huang L et al. Mortality risk factors in children with severe influenza virus infection admitted to the pediatric intensive care unit. *Medicine*. 2019; 98:35(e16861).
07. Chi CY, Wang SM, Lin CC, et al. Clinical features of children infected with different strains of influenza B in southern Taiwan. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(7):640-45.
08. Chong-Silva DC, Rosário NA. Respiratory Syncytial Virus: from discovery to treatment. *Virus Rev Res*. 2014;1:1-9
09. Arruda E, Jones MH, De Paula FE et al. The Burden of Single Virus and Viral Coinfections on Severe Lower Respiratory Tract Infections Among Preterm Infants. A Prospective Birth Cohort Study in Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:997-1003.
10. Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM et al. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health* 2013; 103(3):e43-51.
11. Mancinelli L, Onori M, Concato C, et al. Clinical features of children hospitalized with influenza A and B infections during the 2012- 2013 influenza season in Italy. *BMC Infect Dis* 2016;16:6.
12. Daley AJ, Nallusamy R, Isaacs D. Comparison of influenza A and influenza B virus infection in hospitalized children. *J Paediatr Child Health*. 2000;36:332-5
13. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, et al. (2015) Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS ONE*. 2015; 10(9): e0136186.
14. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2106; 10(5):394.
15. Peltola V, Boyd KL, McAuley JL et al. Bacterial sinusitis and otitis media following influenza virus infection in ferrets. *Infect Immun*. 2006;74:2562-2567.
16. Ref BR, Szucs T. Reducing the burden of influenza-associated complications with antiviral therapy. *Infection*. 2009;37:186-196.
17. Hopkins BS, Johnson KE, Ksiazek JM, et al. H1N1 influenza A presenting as bacterial tracheitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142:612-614.
18. Jean C, Louie JK, Glaser CA, et al. Invasive group A streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza. *Clin Infect Dis*. 2010;50:e59-e62.
19. Gutierrez C, Nazar GA, Torres, JP. Otolaryngological Complications in Patients Infected with the Influenza A (H1N1) Virus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(3):478- 482.
20. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179-186.
21. Jung J, Seo E, Yoo RN et al. Clinical significance of viral-bacterial codetection among young children with respiratory tract infections: Findings of RSV, influenza, adenoviral infections. *Medicine* 2020;99:2(e18504).
22. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:S1-39.

6. Diagnóstico

O diagnóstico clínico da influenza, baseado apenas em sinais e sintomas, é dificultado pela similaridade do quadro com outras infecções respiratórias virais, especialmente em crianças. Desta forma, a possibilidade da confirmação do diagnóstico de influenza por testes laboratoriais tem importância não apenas para fins de vigilância epidemiológica como também para auxílio em situações individuais, para orientar a decisão de introduzir antivirais ou antimicrobianos em pacientes de risco, assim como nas medidas de controle de infecção associadas aos cuidados à saúde em ambiente hospitalar.

Os testes diagnósticos variam de acordo com o método, disponibilidade, tempo de processamento, sensibilidade e custo (Tabela 1), fatores que devem ser considerados para se tomar a melhor decisão clínica. Entre os testes diagnósticos disponíveis destacamos a cultura do vírus, sorologia, imunofluorescência, testes rápidos antigênicos e moleculares, além das técnicas de biologia molecular que incluem a reação em cadeia de polimerase (PCR). As

amostras devem idealmente ser colhidas nas primeiras 72 horas de sintomas. A sorologia serve mais para um diagnóstico retrospectivo, não sendo usada na prática diária, pois necessita de duas amostras de sangue coletadas com intervalo de 14 dias. A cultura é um método caro, disponível em poucos laboratórios e demora cerca de 2 a 6 dias para seu resultado final. A imunofluorescência e os testes rápidos antigênicos são usados mais amplamente, sendo importante salientar que a sensibilidade (45% a 90%) e especificidade (60% a 95%) dos testes rápidos antigênicos variam de acordo com o tipo de teste disponível, assim como a capacidade de distinguir influenza A de B, sendo os seus valores preditivos positivo e negativo influenciados ainda pela prevalência da circulação do vírus influenza na população. A sensibilidade destes testes, de maneira geral, é melhor em crianças que em adultos. As técnicas de biologia molecular, por sua vez, apresentam elevada sensibilidade e especificidade, fornecendo ainda informações sobre a caracterização antigênica dos subtipos do vírus¹⁻⁴.

Embora a decisão sobre tratamento e controle de infecção possa ser feita com base em resultados de testes de antígenos, resultados negativos nem sempre são valorizados devido à menor sensibilidade dos testes rápidos antigênicos, ao passo que resultados positivos de testes rápidos de influenza devem ser sempre valorizados pela sua elevada especificidade (Tabela 1)⁵.

Devem ser feitos esforços para o teste de influenza ser realizado principalmente quando o resultado influenciar no tratamento clínico, por exemplo, na decisão de iniciar antivirais, realizar outros testes de diagnóstico, prescre-

ver agentes antibióticos ou programar prevenção e controle de infecções.

A decisão de utilizar testes para influenza está relacionada ao nível de suspeita, atividade local e sensibilidade e especificidade de testes disponíveis. A utilização das modalidades de diagnóstico disponíveis e interpretação adequada dos resultados podem identificar com precisão os pacientes que apresentam gripe^{2,5}.

O diagnóstico oportuno pode reduzir a realização de provas diagnósticas de outras etiologias, reduzir exames adicionais, promover o uso racional de antibióticos, melhorar a eficácia das medidas de prevenção e controle de infecções, além de implementar o uso apropriado de medicamentos antivirais^{5,6}.

O tratamento precoce com antivirais reduz a duração dos sintomas e risco de algumas complicações (bronquite, otite média, pneumonia) e hospitalização, e podem, ainda, diminuir a mortalidade entre populações de alto risco. De acordo com as recomendações da OMS, o diagnóstico molecular (PCR multiplex em tempo real para os vírus influenza A e B, Gene *expert* para vírus influenza A e B) é atualmente o método de escolha para a detecção do vírus influenza.

Um resultado negativo de um teste rápido antigênico não exclui a infecção pelo vírus influenza e, portanto, não deve impedir o início do tratamento antiviral empírico quando houver indicação clínica.

A Tabela 1 indica os testes diagnósticos disponíveis.

Tabela 1 Comparação de tipos de testes de diagnóstico de influenza⁵

Tipos de testes	Método	Vírus detectado	Distinção de subespécies virais	Tempo para resultado	Performance
Testes moleculares rápidos	Amplificação de ácido nucleico	Deteção de RNA viral Influenza A Influenza B	Não	15 a 30 minutos	Altas sensibilidade e especificidade
Testes rápidos	Deteção de antígeno	Influenza A ou Influenza B	Não	15 a 30 minutos	Melhor especificidade
Imunofluorescência direta ou indireta	Deteção de antígeno	Influenza A ou Influenza B	Não	1 a 4 horas	Melhor especificidade Baixa sensibilidade
Testes moleculares incluindo RT-PCR	Amplificação de ácido nucleico	Influenza A ou Influenza B	Sim se forem utilizados <i>primers</i> para subtipos	1 a 8 horas	Altas sensibilidade e especificidade
Testes moleculares multiplex	Amplificação de ácido nucleico	Deteção de RNA e DNA viral Influenza e Outros vírus e bactérias	Sim se forem utilizados <i>primers</i> para subtipos	1 a 3 horas	Altas sensibilidade e especificidade
Cultura de vírus	Isolamento viral	Influenza A ou Influenza B		3 a 10 dias	Altas sensibilidade e especificidade

6.1 Quais pacientes devem ser testados para influenza?

De acordo com a última diretriz publicada pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), pacientes ambulatoriais, incluindo pacientes dos serviços de emergência, devem ser testados nos seguintes casos²:

I. Durante a atividade da influenza definida como a circulação de vírus influenza A e B entre pessoas da comunidade local:

- pacientes de alto risco, incluindo pessoas imunocomprometidas crianças até cinco anos, pacientes com doenças neurológicas que se apresentam com doença semelhante à influenza, pneumonia ou doença respiratória inespecífica (por exemplo, tosse sem febre) se o resultado influenciar o manejo clínico.
- pacientes que se apresentam com início agudo de sintomas respiratórios com ou sem febre e exacerbação de condições médicas crônicas (por exemplo, asma) ou complicações conhecidas da gripe (por exemplo, pneumonia) se o resultado do teste influenciar o manejo clínico.
- considerar o teste de influenza para pacientes não considerados de alto risco de complicações para a gripe, que apresentam doença semelhante à influenza, pneumonia ou doenças respiratórias inespecíficas (por exemplo, tosse sem febre) e com probabilidade de alta para casa se os resultados puderem influenciar na decisão de tratamento ou reduzir o uso de antibióticos desnecessários.

II. Durante estação de baixa atividade de influenza²

- considerar o teste de influenza em pacientes com aparecimento de sintomas respiratórios com ou sem febre, principalmente para pacientes imunocomprometidos e de alto risco.

6.2 Que amostras devem ser coletadas para o diagnóstico?

Para diagnóstico devem ser coletadas amostras do trato respiratório superior de pacientes ambulatoriais para teste de influenza logo após o início da doença de preferência até quatro dias após o início dos sintomas.

- As amostras nasofaríngeas devem ser coletadas do trato respiratório superior para aumentar a chance de detecção de vírus influenza.
- Se não houver amostras nasofaríngeas disponíveis, as amostras de *swab* da garganta devem ser coletadas.
- Em pacientes hospitalizados deve-se coletar aspirado endotraqueal ou lavado broncoalveolar de pacientes em ventilação mecânica.

- Não há indicação de se coletar ou testar rotineiramente amostras para influenza de locais não respiratórios, como sangue, plasma, soro, líquido cefalorraquidiano, urina e fezes.
- Também não se deve coletar amostras de soro, incluindo amostras ou soro pareado, para diagnóstico sorológico da gripe sazonal.

6.3 Quais testes devem ser usados para diagnosticar Influenza

Recomendações:

Os médicos devem usar, preferencialmente, testes rápidos moleculares (isto é, testes de amplificação de ácido nucleico) para o diagnóstico rápido da gripe tanto nos pacientes hospitalizados como nos pacientes ambulatoriais.

Os ensaios de RT-PCR multiplex são úteis em pacientes imunocomprometidos hospitalizados, visando um painel de patógenos respiratórios mais abrangente, incluindo o vírus influenza. Seu uso deve também ser considerado em situações onde o resultado possa influenciar os cuidados (por exemplo, ajuda nas decisões de coorte, reduzir testes ou reduzir o uso de antibióticos).

Os ensaios de imunofluorescência ou os testes rápidos não moleculares para detecção de antígeno do vírus influenza, em pacientes hospitalizados, somente deverão ser utilizados quando ensaios moleculares mais sensíveis não estão disponíveis.

Os médicos não devem usar cultura viral como diagnóstico para tratamento inicial da gripe porque os resultados não estarão disponíveis oportunamente para orientar o manejo clínico, mas a cultura viral pode ser considerada para confirmar testes negativos.

Referências

01. American Academy of Pediatrics Influenza In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
02. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1–47.

03. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(8):493-504.
04. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. *Arch Intern Med* 2007; 167:354-60.
05. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2019-2020. *Pediatrics*. 2019;144(4):148

7. Tratamento

O tratamento da infecção pelo vírus influenza, além das medidas de suporte, hidratação, repouso e sintomáticos – analgésicos e antitérmicos (com exceção do ácido acetilsalicílico pelo risco de eventos adversos em especial da síndrome de Reye), baseia-se no uso de antivirais específicos. Estes medicamentos demonstraram, em diversos estudos, que quando usados em fases precoces da doença são capazes de reduzir a duração de sintomas, além de diminuir o risco da ocorrência de complicações associadas à gripe (bronquite, otite média aguda e pneumonia) e hospitalização; podendo reduzir também a mortalidade entre as populações de maior risco.¹⁻⁴

Um dos achados mais importantes em relação ao uso destes antivirais para o tratamento da gripe é a relação direta da sua eficácia com o tempo de doença decorrido até o seu início, ou seja, quanto mais precoce for a administração do antiviral a partir do início dos sintomas maior é a sua eficácia, contribuindo para este desfecho o seu início nas primeiras 48 horas de início dos sintomas. Entretanto, alguns estudos sugerem que o oseltamivir pode ser benéfico para pacientes hospitalizados, mesmo se iniciado quatro a cinco dias após o início dos sintomas.¹⁻⁴

Os antivirais disponíveis e utilizados na maioria dos países no mundo pertencem à classe dos inibidores de neuraminidase: oseltamivir (administrado por via oral); zanamivir (inalatório); peramivir (intravenoso) e o laninamivir (inalatório). No Brasil, os antivirais disponíveis e recomendados para o tratamento das infecções pelo vírus influenza são o oseltamivir e o zanamivir.⁵

Entre as novas drogas recentemente licenciadas em outros países, destacamos os inibidores de polimerase: favipiravir e o baloxavir (utilizado em dose única). Estu-

dos com o uso de associação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação (inibidor de neuraminidase com inibidor de polimerase) estão também sendo realizados, podendo representar uma opção terapêutica em situações específicas.⁶

O oseltamivir é um pró-farmaco, hidrolisado no fígado em carboxilato de oseltamivir, seu metabólito ativo. A neuraminidase tem como principal função libertar os vírus recém-formados da superfície das células infectadas, favorecendo a disseminação do vírus da gripe para o restante do trato respiratório. O oseltamivir age como um inibidor competitivo da ligação do ácido siálico à neuraminidase, prevenindo a disseminação do vírus influenza para o trato respiratório. As mais frequentes reações adversas descritas para o oseltamivir são náuseas, vômitos, efeitos psiquiátricos e eventos renais e hepáticos.¹⁻⁴

O zanamivir é um análogo do ácido siálico e tem o seu mecanismo de ação semelhante ao oseltamivir, agindo como um inibidor seletivo da ligação do ácido siálico à neuraminidase. A baixa biodisponibilidade do zanamivir pode explicar a menor toxicidade desse medicamento em comparação com o oseltamivir.¹⁻⁴

Os dados de resistência do vírus influenza aos diversos antivirais coletados de maneira sistemática nos Estados Unidos mostraram que nos últimos anos a maioria dos vírus influenza que estão circulando é suscetível aos medicamentos inibidores de neuraminidase. No ano de 2018 todas as cepas de influenza A (H3N2) e de B mostraram-se sensíveis ao oseltamivir, peramivir e ao zanamivir. Entre as cepas de A H1N1 testadas, aproximadamente 1% apresentaram resistência ao oseltamivir e ao peramivir, expressando o marcador de resistência H275Y, e nenhuma amostra mostrou-se resistente ao zanamivir.⁷

Altos níveis de resistência aos adamantanos (i.e., amantadina e rimantadina) foram documentados⁷, motivando, desta forma, a retirada destes medicamentos das opções de tratamento das infecções pelo vírus influenza.

O atual protocolo de tratamento de influenza do Ministério da Saúde no Brasil⁴ indica o uso do oseltamivir nas seguintes situações clínicas:

Síndrome gripal em pacientes com condições e fatores de risco para complicações:

Para todos os pacientes com síndrome gripal que tenham condições e fatores de risco para complicações, independentemente da situação vacinal, mesmo em atendimento ambulatorial.

São considerados pacientes com condições e fatores de risco para complicações:

- Crianças < cinco anos (sendo que o maior risco de hospitalização é em menores de dois anos, especialmente as menores de seis meses que apresentam maiores taxa de mortalidade);
- Grávidas em qualquer idade gestacional, puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal);
- Adultos ≥ 60 anos;
- População indígena aldeada ou com dificuldade de acesso;
- Indivíduos menores de 19 anos de idade em uso prolongado de ácido acetilsalicílico (risco de Síndrome de Reye);
- Indivíduos que apresentem: pneumopatias, tuberculose de todas as formas, cardiovasculopatias, nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas, distúrbios metabólicos, transtornos neurológicos e do desenvolvimento que podem comprometer a função respiratória ou aumentar o risco de aspiração, imunossupressão e obesidade.

Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)

Definição de caso de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG):

Indivíduo de qualquer idade, com Síndrome Gripal e que apresente dispneia ou os seguintes sinais de gravidade:

- Saturação de SpO₂ < 95% em ar ambiente;
- Sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade;
- Piora nas condições clínicas de doença de base;
- Hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente.

Ou

- Indivíduo de qualquer idade com quadro de insuficiência respiratória aguda, durante período sazonal.

Em crianças: além dos itens anteriores, observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

O quadro clínico pode ou não ser acompanhado de alterações laboratoriais e radiológicas listadas a seguir:

Alterações laboratoriais:

- Hemograma (leucocitose, leucopenia ou neutrofilia);

- Bioquímica do sangue (alterações enzimáticas musculares (CPK) e hepáticas (TGO, TGP, bilirrubinas);

Radiografia de tórax:

- Infiltrado intersticial localizado ou difuso ou presença de área de condensação.

Nos casos definidos como SRAG:

- Indicar internação hospitalar.
- O oseltamivir deve ser prescrito a qualquer momento da suspeita, mesmo se iniciado após 48 horas do início dos sintomas.
- Realizar avaliação clínica minuciosa e, de acordo com a indicação, iniciar terapêutica imediata de suporte, incluindo hidratação venosa e oxigenioterapia, e manter monitoramento clínico.
- A avaliação inicial deve incluir no mínimo aferição dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura axilar), exame cardiorrespiratório e oximetria de pulso; esta avaliação deve ser frequente (2 a 4 aferições no prazo de 4 horas).
- Deve ser estabelecida, em prazo de quatro horas, a necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).
- Iniciar imediatamente o tratamento com o fosfato de oseltamivir após a suspeita clínica, independentemente da coleta de material para exame laboratorial.
- Coletar amostras de secreções respiratórias para exame laboratorial, preferencialmente antes do início do tratamento.
- Para orientações sobre coleta de amostras acesse o Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil no link: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_influenza_brasil.pdf.

Síndrome gripal em pacientes sem condições e fatores de risco para complicações

Definição de síndrome gripal: Indivíduo com febre de início súbito, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico.

Em crianças com menos de dois anos, considera-se também: febre de início súbito e sintomas respiratórios (tosse, coriza e obstrução nasal), na ausência de outro diagnóstico específico.

Para os casos definidos como síndrome gripal a prescrição do oseltamivir deve ser considerada baseada em julgamento clínico, preferencialmente nas primeiras 48 horas após o início da doença, além dos medicamentos sintomáticos e da hidratação.

Estes pacientes devem receber orientações sobre retorno ao serviço de saúde se surgirem sinais de agravamento do quadro. Todos os pacientes que apresentarem sinais de agravamento devem também receber de imediato o tratamento com o fosfato de oseltamivir de acordo com o preconizado na tabela 2.

Tabela 2: Posologia dos antivirais

Droga	Faixa Etária		Posologia
Fosfato de oseltamivir (Tamiflu®)	Adulto		75 mg, 12/12h, 5 dias
	Criança maior de 1 ano de idade	≤ 15 kg	30 mg, 12/12h, 5 dias
		> 15 kg a 23 kg	45 mg, 12/12h, 5 dias
		> 23 kg a 40 kg	60 mg, 12/12h, 5 dias
		> 40 kg	75 mg, 12/12h, 5 dias
	Criança menor de 1 ano de idade	0 a 8 meses	3 mg/kg, 12/12h, 5 dias
		9 a 11 meses	3,5 mg/kg, 12/12h, 5 dias
Zanamivir (Relenza®)	Adulto		10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12h, 5 dias
	Criança	≥ 7 anos	10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12h, 5 dias

- Em situações especiais, o julgamento clínico e virológico (testes laboratoriais) de amostras respiratórias devem guiar a decisão terapêutica para prolongar o tratamento por período superior a cinco dias em pacientes com doença grave ou prolongada.
- Os tratamentos mais longos podem ser necessários em pacientes imunossuprimidos, os quais podem apresentar replicação viral prolongada. Estes pacientes apresentam risco de desenvolver resistência.
- Para os pacientes que vomitam até uma hora após a ingestão do medicamento deve ser administrando uma dose adicional.

Doses para tratamento em recém-nascidos

- 1 mg/kg/dose 12/12 horas em prematuros.
- 1 mg/kg/dose 12/12 horas de 37 a < 38 semanas de idade gestacional.
- 1,5 mg/kg/dose 12/12 horas de 38 a 40 semanas de idade gestacional.

- 3 mg/kg/dose de 12/12 horas em RN com idade gestacional maior de 40 semanas.

OBS.: Tratamento durante cinco dias.

Dose de oseltamivir para prematuros: A dose baseada no peso para os prematuros é menor do que para os recém-nascidos a termo devido ao menor clearance de oseltamivir ocasionada pela imaturidade renal.

Caso o pó para suspensão oral não esteja disponível, o responsável pela administração do medicamento poderá reconstituir uma solução oral utilizando o conteúdo das capsulas diluído em água, e o conteúdo poderá ser misturado com alimentos açucarados.

Tratamento com zanamivir

A indicação de zanamivir somente está autorizada em casos de intolerância gastrointestinal grave, alergia e resistência ao fosfato de oseltamivir.

- O zanamivir é contraindicado em menores de cinco anos para tratamento ou para quimioprofilaxia e para todo paciente com doença respiratória crônica pelo risco de broncoespasmo severo.
- O zanamivir não pode ser administrado em paciente em ventilação mecânica, porque essa medicação pode obstruir os circuitos do ventilador.

Dose para pacientes com insuficiência renal

A dose deve ser ajustada no caso de insuficiência renal, com base no clearance de creatinina. As recomendações para o ajuste estão resumidas na Tabela 3:

Tabela 3: Doses de zanamivir em pacientes com insuficiência renal ajustadas segundo o clearance de creatinina:

Comprometimento Renal / Clearance de Creatinina	Tratamento 5 dias	Profilaxia 10 dias
Leve Clearance > 60-90 ml/min	75 mg, 12/12 h	75 mg, 1 vez ao dia
Moderado Clearance > 30-60 ml/min	30 mg, 12/12 h	30 mg, 1 vez ao dia
Severo Clearance > 10-30 ml/min	30 mg, 1 vez ao dia	30 mg, em dias alternados
Pacientes em hemodiálise Clearance ≤ 10 ml/min	30 mg após cada sessão de hemodiálise*	30 mg após cada sessão alternada de hemodiálise
Pacientes em diálise Peritoneal Contínua ambulatorial - dPCA Clearance ≤ 10 ml/min	Única dose de 30 mg administrada imediatamente após troca da diálise	30 mg, 1 vez por semana imediatamente após troca da diálise**

* Serão apenas três doses (em vez de cinco) após cada sessão de hemodiálise, considerando-se que, num período de cinco dias, serão realizadas três sessões.

** Serão duas doses de 30 mg cada, considerando-se os dez dias, onde ocorrerão apenas duas sessões de diálise.

Em pacientes submetidos à hemodiálise, a dose deve ser 30mg após cada sessão de hemodiálise e, em diálise peritoneal, a dose de 30mg, uma vez por semana.

Tratamento adjuvante e com antimicrobianos associados

De acordo com a última diretriz de tratamento da sociedade americana de doenças infecciosas (IDSA), deve-se¹:

Investigar e tratar empiricamente co-infecção em pacientes com influenza suspeita ou confirmada e com doença grave inicial (pneumonia extensa, falência respiratória, hipotensão, e febre), além do antiviral para influenza;

Investigar e tratar empiricamente co-infecção bacteriana em pacientes que apresentem deterioração clínica após melhora inicial, particularmente nos que foram tratados com antivirais;

Considerar investigar e tratar empiricamente co-infecção bacteriana em pacientes que não melhorem após 3 a 5 dias de tratamento com antiviral;

Não administrar corticosteroides para o tratamento de influenza documentada ou suspeita, pneumonia associada, falência respiratória ou SRAG, a menos que indicado por outras razões;

Não administrar rotineiramente preparados com imunoglobulinas para o tratamento de influenza documentada ou suspeita.

Indicações para internação em unidade de terapia intensiva (UTI):

Instabilidade hemodinâmica persistente (pressão arterial que não respondeu à reposição volêmica (30mL/kg nas primeiras 3 horas), indicando uso de amina vasoativa (exemplo: noradrenalina, dopamina, adrenalina);

Sinais e sintomas de insuficiência respiratória, incluindo hipoxemia (PaO₂ abaixo de 60 mmHg) com necessidade de suplementação de oxigênio para manter saturação arterial de oxigênio acima de 90%;

Evolução para outras disfunções orgânicas, como insuficiência renal aguda e disfunção neurológica.

Quimioprofilaxia:

Estudos de prevenção mostraram que o uso profilático dos inibidores de neuraminidase podem diminuir o risco de desenvolver influenza em 70% a 90%^{2,8,9}.

De acordo com a diretriz de tratamento do ministério da saúde a quimioprofilaxia indiscriminada não é recomendável, pelo risco de indução de resistência viral.

A quimioprofilaxia com antiviral não é recomendada se o período após a última exposição (considera-se exposição a pessoa que teve contato com caso suspeito ou confirmado para influenza) a uma pessoa com infecção pelo vírus for maior que 48 horas.

Para que a quimioprofilaxia seja efetiva, o antiviral deve ser administrado durante a potencial exposição à pessoa com influenza e continuar por mais sete dias após a última exposição conhecida.

O uso do oseltamivir para profilaxia, de acordo com as dosagens contempladas na tabela 4, está indicado nas seguintes situações:

- Pessoas com risco elevado de complicações, não vacinadas ou vacinadas há menos de duas semanas, após exposição a caso suspeito ou confirmado de influenza;
- Crianças com menos de nove anos de idade, primovacinadas, com fatores de risco, que foram expostas a caso suspeito ou confirmado no intervalo entre a primeira e a segunda dose da vacina ou com menos de duas semanas após a segunda dose;
- Pessoas com graves deficiências imunológicas ou outros fatores que possam interferir na resposta à vacinação contra a influenza, após contato com pessoa com infecção;
- Profissionais de laboratório, não vacinados ou vacinados há menos de 15 dias, que tenham manipulado amostras clínicas de origem respiratória que contenham o vírus influenza sem uso adequado de equipamentos de proteção individual (EPI);
- Trabalhadores de saúde, não vacinados ou vacinados há menos de 15 dias, e que estiveram envolvidos na realização de procedimentos invasivos geradores de aerossóis ou na manipulação de secreções de caso suspeito ou confirmado de influenza sem o uso adequado de EPI;
- Residentes de alto risco em instituições fechadas e hospitais de longa permanência, durante surtos na instituição.

Tabela 4: Posologia dos antivirais para profilaxia:

Droga	Faixa Etária		Quimioprofilaxia
Fosfato de oseltamivir (Tamiflu®)	Adulto		75 mg/dia, VO / 10 dias
	Criança maior de 1 ano de idade	≤ 15 kg	30 mg/dia, VO / 10 dias
		> 15 kg a 23 kg	45 mg/dia, VO / 10 dias
		> 23 kg a 40 kg	60 mg/dia, VO / 10 dias
		> 40 kg	75 mg/dia, VO / 10 dias
	Criança menor de 1 ano de idade	0 a 8 meses	3 mg/kg ao dia, 10 dias
		9 a 11 meses	3,5 mg/kg ao dia, 10 dias
Zanamivir (Relenza®)	Adulto		10 mg: duas inalações de 5 mg, uma vez ao dia, 10 dias
	Criança	≥ 5 anos	10 mg: duas inalações de 5 mg uma vez ao dia, 10 dias

Quimioprofilaxia para crianças de até 1 ano de idade

- Menos de três meses: não é recomendado a menos que a situação seja julgada crítica.
- 0-8 meses: 3mg/kg, uma vez ao dia.
- 8-11 meses: 3,5mg/kg, uma vez ao dia.
- 1 ano ou mais: dose varia de acordo com o peso:
 - < 15 kg: 30mg uma vez ao dia.
 - > 15 a 23 kg: 45mg uma vez ao dia.
 - > 23 a 40 kg: 60mg uma vez ao dia.
 - > 40 kg: 75 mg uma vez ao dia.

OBS.: Tratamento durante 10 dias.

Precauções recomendadas para pacientes internados

Além das precauções padrão, deve-se recomendar prescrever precauções para gotículas + contato para pacientes internados com síndrome gripal.

Nas situações em que ocorra geração de aerossóis (por exemplo: intubação, aspiração aberta) recomenda-se precaução para aerossol (máscara tipo N95) pelo profissional de saúde durante o procedimento de assistência ao paciente.

Se não for possível colocar o paciente em quarto privativo, pode-se proceder a cortes, utilizando-se enfermarias para pacientes com diagnóstico de síndrome gripal.

Referências:

01. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6): e1–e47
02. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book:2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:pp 476–489
03. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD002744
04. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;132(4):CD008965.
05. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf
06. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23:214
07. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2019–20 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2019; 68(3):1–21
08. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
09. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186:1582-8.

8. Prevenção

8.1. Medidas gerais

Diversas medidas podem ser tomadas para tentar evitar ou minimizar os riscos de infecção pelo vírus influenza. Evitar contato próximo com pessoas já infectadas e lavar as mãos frequentemente, são algumas delas. Hábitos individuais de quem já está doente, como cobrir o rosto ao tossir e se possível não sair de casa durante o período de quadro respiratório, ajuda a evitar a propagação do vírus¹.

O uso de álcool em gel é uma opção, desde que não haja sujidade ou secreções nas mãos, e colabora com a proteção individual contra a gripe. A vacinação para influenza durante a gestação, o aleitamento materno e a não exposição da criança a fumaça do cigarro são formas importantes de prevenção da doença em lactentes jovens¹.

8.2. Imunização

A melhor forma de se proteger contra o influenza é pela vacinação anual^{2,3}. As primeiras vacinas datam das décadas de 1930 e 1940 e foram desenvolvidas para uso em militares⁴. Na década de 1960, após a pandemia de 1957-1958, passaram a ser recomendadas pelo serviço americano para grupos de civis, que sabidamente tinham maior risco de complicações pelo influenza⁴.

Uma vez que os vírus da gripe estão sujeitos a mudanças antigênicas contínuas, as atualizações das vacinas são recomendadas pela OMS a cada fevereiro para o Hemisfério Norte e a cada setembro para o Hemisfério Sul. Essa orientação se baseia em dados globais de vigilância viral dos últimos cinco a oito meses e ocorre de seis a nove meses antes da implantação da vacina. Além disso, há sempre várias cepas intimamente relacionadas circulando; portanto, os especialistas devem combinar caracterização e modelagem antigênicas e genéticas para prever quais cepas provavelmente predominarão na próxima estação⁵.

Mesmo em anos em que as vacinas contra a gripe são bem compatíveis com os vírus circulantes, as estimativas de eficácia da vacina variam de 40% a 60%, o que é menor do que o da maioria das vacinas não influenza licenciadas⁶.

A eficácia sub-ótima é provavelmente multifatorial. Por exemplo, a exposição prévia à gripe e o histórico de vacinação podem influenciar respostas subsequentes às vacinas de influenza sazonal. Além disso, fatores como idade e doenças pré-existent, afetam a eficácia da vacina. Alguns desses efeitos podem ser mitigados com o uso de adjuvantes ou vacinas de altas doses, para gerar respostas imunes mais robustas⁶.

Outro fator que pode alterar a eficácia das vacinas influenza é o substrato usado para produzi-las. No Brasil as vacinas influenza são produzidas em ovos, embora em outros países uma pequena proporção seja produzida em cultivo celular ou expressando proteínas virais específicas usando tecnologias de DNA recombinantes. Durante o processo de produção à base de ovos, o vírus da vacina adquire alterações de aminoácidos especialmente na proteína hemaglutinina (HA) que media a ligação do receptor. Uma vez que a HA é o alvo principal da neutralização, pequenas modificações nesta proteína podem causar alterações antigênicas no vírus e diminuir a eficácia da vacina. Este fenômeno tem sido postulado como responsável pela menor eficácia da vacina, particularmente contra as variantes do vírus influenza A (H3N2)^{7,8}.

As vacinas influenza podem ser inativadas ou vivas atenuadas. As mais utilizadas são as vacinas inativadas⁴.

No Brasil estão licenciados dois tipos de vacinas influenza inativadas:

- Vacinas de vírus fracionados (*split-vírus*).
- Vacinas de subunidades.

Em 2003 foi aprovada a primeira vacina viva atenuada, ainda não licenciada no Brasil. As vacinas que vêm sendo utilizadas aqui são de vírus fracionados⁷.

8.2.1. Indicações/Grupos

A vacina influenza está disponível, pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) para indivíduos com maior risco de complicações: extremos de idade (crianças de seis meses até menores de seis anos e adultos maiores de 55 anos), gestantes e puérperas, além de portadores de doenças crônicas. Além desses, profissionais da saúde e educação, militares e indivíduos privados de liberdade recebem a vacina anualmente. Na rede privada está disponível para toda população acima de seis meses de idade⁵.

8.2.2. Composição das vacinas

A cada ano é estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a recomendação sobre quais cepas devem fazer parte da composição da vacina na próxima temporada. São duas composições anuais: uma direcionada ao hemisfério norte e outra ao hemisfério sul. Para essas recomendações, a OMS se baseia em prevalência de cepas circulantes informadas pelos laboratórios de referência, situados nos dois hemisférios. Desde 1998, a recomendação sobre as cepas incluídas nas vacinas a serem utilizadas no hemisfério sul na estação seguinte, é feita no segundo semestre do ano anterior⁵.

Inicialmente as vacinas continham três cepas de vírus (uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B - linhagem Yamagata ou Victoria) e, a partir de 2014, passamos a contar, no momento apenas em clínicas privadas, com a formulação tetravalente. As vacinas trivalentes contêm 15µg de cada um de dois subtipos do sorotipo A e 15µ de uma cepa do sorotipo B enquanto as tetravalentes, contem dois subtipos do A e duas cepas do B, uma de cada linhagem (Yamagata e Victoria)⁹.

No Brasil, todas elas são vacinas inativadas, obtidas do fluido alantoide de culturas virais em ovos embrionados de galinha.

Para a temporada de 2019/2020 no hemisfério norte a composição é¹⁰:

Vacina trivalente:

- Um vírus similar ao vírus influenza A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
- Um vírus similar ao vírus influenza A/Kansas/14/2017 (H3N2)
- Um vírus similar ao vírus influenza B/Colorado/06/2017(linhagem B/Victoria)

Vacina tetravalente:

- Um vírus similar ao vírus influenza A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
- Um vírus similar ao vírus influenza A/Kansas/14/2017 (H3N2)
- Um vírus similar ao vírus influenza B/Colorado/06/2017 (linhagem B/Victoria)
- Um vírus similar ao vírus influenza B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata).

(Nessa composição, os vírus influenza A (H1N1) pandêmico 09 e influenza A H3N2 receberam *updated*).

Para o hemisfério sul, a composição em 2020 é¹¹:

Vacina trivalente:

- Um vírus similar ao vírus influenza A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09;
- Um vírus similar ao vírus influenza A/South Australia/34/2019 (H3N2);
- Um vírus similar ao vírus influenza B/Washington/02/2019-like (linhagem B/Victoria).

Vacina tetravalente:

- Um vírus similar ao vírus influenza A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09;
- Um vírus similar ao vírus influenza A/South Australia/34/2019 (H3N2);
- Um vírus similar ao vírus influenza B/Washington/02/2019(linhagem B/ Victoria);
- Um vírus similar ao vírus influenza B/Phuket/3073/2013(linhagem B/Yamagata).

Alguns antibióticos fazem parte da composição da vacina como traços de neomicina ou polimixina. O timerosal pode ser utilizado em frascos multidoses como conservante. Demais componentes:

- Solução fisiológica tamponada a pH = 7,2 (cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monohidratado e água para injeções);

- Pode conter até 30 µg de formaldeído, Triton X100 (octoxinol) e de ovo albumina.

As apresentações são em seringas contendo doses individuais de 0,25ml e 0,5 ml ou frascos com 5ml quando em multidoses.

8.2.3. Esquemas de vacinação

O esquema de vacinação é anual e a vacina deve ser administrada o mais precoce possível, a cada ano, logo antes da estação do inverno ou da estação chuvosa. Está indicada a partir de seis meses de idade. Crianças menores de nove anos, devem receber duas doses com intervalo de quatro a seis semanas, por ocasião da primovacinação. Nos anos subsequentes, a dose anual deve ser única⁵.

A vacina inativada é de aplicação intramuscular (IM) e pode ser administrada na mesma ocasião que outras vacinas vivas ou inativadas do calendário⁵.

Esquemas e doses em crianças e adultos:

Idade	Dose (ml)	Número de doses
6 meses a < 3 anos	0,25 ou 0,5*	1-2**
3 a 8 anos	0,5	1-2**
> 9 anos e adultos	0,5	1

Fonte: MS/SVS – Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais 2019

(*) Dependente do fabricante

(**) Crianças < 9 anos, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses com intervalo de quatro a seis semanas.

8.2.4. Segurança – Eventos Adversos Graves e não graves

A vacina influenza é em geral bem tolerada e segura. Reações transitórias mais frequentes podem ocorrer em especial nas primeiras 48 horas após a vacinação, de caráter benigno. São elas:

- Reações Locais: dor, hiperemia e endurecimento no local de aplicação;
- Reações Sistêmicas: pode haver manifestação febril nas primeiras 24hs em 10% a 35% das crianças menores de dois anos, sendo rara em outras faixas etárias. Sintomas como mialgia, cefaleia, letargia, náuseas e astenia podem ocorrer. Em geral esses sintomas são mais frequentes em pessoas sem exposição anterior à doença. Irritabilidade, perda de apetite, fadiga e sintomas gastrointestinais, além dos já mencionados, foram relatados¹².

A ocorrência de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi descrita na literatura após a aplicação de algumas vacinas, entre elas a de influenza. A relação causal, no entanto, não está bem estabelecida. Nos casos relatados, os sintomas tiveram início dentro das primeiras seis semanas após a vacinação. Em pessoas com história de SGB pregressa, não está estabelecido se a vacina influenza aumentaria o risco de nova ocorrência¹².

Todos os casos de eventos adversos observados devem ser notificados pelo Sistema de Eventos Adversos Pós-Vacinais (SI-EAPV) do Ministério da Saúde e encaminhados para investigação¹².

8.2.5. Alergias

Reações anafiláticas são raras. Podem ocorrer a outros componentes da vacina e não somente ao ovo, mesmo em pessoas sem relatos de alergias anteriores. As vacinas utilizadas no Brasil, por serem cultivadas em ovos embrionados de galinha, podem conter traços de proteínas como a ovoalbumina. Portadores de alergia, mesmo grave, ao ovo, em geral, toleram bem a vacina e podem ser vacinados¹³.

O Comitê Assessor de Imunizações (Acip), do *Center for Diseases and Control* (CDC) dos Estados Unidos, recomenda que pessoas que apresentem apenas exantema após contato com ovo, podem ser vacinados na rotina. Indivíduos que apresentem outros sintomas além de urticária, após contato com ovo, como por exemplo, angioedema, ou edemas, dificuldade respiratória ou vômitos, recebam a vacina em ambiente com profissional de saúde capacitado para reconhecer e abordar reações alérgicas severas^{13,14}.

Reações alérgicas graves como anafilaxia, após doses prévias da vacina influenza, contraindicam doses subsequentes.

8.2.6. Vacinação de gestantes e nutrizes

Gestantes e puérperas estão sob maior risco de complicações, caso infectadas pelo vírus influenza; portanto, têm indicação formal de imunização para prevenção não somente individual como também do lactente. A passagem de anticorpos via transplacentária e através do leite materno viabilizam essa proteção. Alguns estudos sugerem que a vacinação influenza na gestação protege contra parto prematuro e de nascimento de bebês pequenos para idade gestacional. A amamentação não é contraindicação para vacinação de influenza¹⁵.

8.2.7. Vacinação para conviventes

A vacina influenza é uma das vacinas indicadas para conviventes e contactantes de pessoas com doenças crônicas ou que vivem situação de imunocomprometimento, como ferramenta auxiliar na profilaxia da doença nesta população especial¹⁶.

8.2.8. Vacinação do Profissionais de Saúde

Profissionais de saúde estão mais expostos à infecção por influenza e devem ser imunizados anualmente. A vacinação de profissionais de saúde também tem se mostrado benéfica na redução da morbimortalidade de pacientes¹⁶.

8.2.9. Eficácia e Efetividade vacinal

Altos títulos de anticorpos protetores contra os sorotipos vacinais são, em geral, alcançados após a vacinação de pessoas imunocompetentes, crianças e adultos jovens. De modo geral, a proteção é maior quando há concordância (pareamento) entre a cepa vacinal e a cepa circulante de um determinado sorotipo².

A idade e a competência do sistema imunológico são fatores importantes para determinar a efetividade da vacina. Crianças menores de dois anos parecem apresentar efetividade inferior em relação a crianças maiores, porém poucos dados estão disponíveis a esse respeito. Proteção significativa é alcançada após duas semanas da segunda dose na primovacinação em crianças entre seis meses e oito anos de idade. Em menores de seis meses os dados de segurança e eficácia das vacinas são insuficientes para recomendar o seu uso nessa faixa de idade. Em pessoas mais idosas, ou pacientes com comorbidades, os títulos tendem a ser mais baixos, portanto, não alcançando a proteção ideal. A efetividade da vacina nesses casos chega a ser em torno de 30% a 40%, contra os 60% a 70% de proteção obtida em pacientes mais jovens e saudáveis^{2,5,14}.

Estudos realizados na América do Norte e na Europa mostram que mesmo com resposta inferior, os idosos vacinados têm menor risco de pneumonia, hospitalização e morte por influenza.

Pacientes vivendo com HIV/Aids respondem satisfatoriamente à vacina influenza desde que tenham contagem satisfatória de linfócitos TCD4 na ocasião da vacinação. Pode ocorrer aumento transitório da carga viral e diminuição dos LCD4 sem maiores repercussões após o uso da vacina⁵.

Após seis meses, os títulos de anticorpos protetores tendem a cair em até 50% dos títulos iniciais após a imunização. A vacinação anual é necessária para manter a proteção contra influenza.

8.2.10. Programa Nacional de Imunizações

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil foi criado em 1973, atende às diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), ofertando 45 imunobiológicos em mais de 37 mil salas de vacinas distribuídas pelo país. Desde 1999 o PNI promove campanhas anuais como estratégia de prevenção da gripe, com foco em populações de maior risco de complicações pela infecção¹⁷.

Na última campanha, em 2019, o público alvo foi composto de crianças faixa etária de seis meses a menores de seis anos de idade (cinco anos, 11 meses e 29 dias), mulheres gestantes e puérperas (até 45 dias após o parto), adultos com 55 anos e mais, trabalhadores da saúde, professores das escolas públicas e privadas, povos indígenas, indivíduos portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais. Adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade que estavam em regime de medidas socioeducativas bem como a população privada de liberdade e os funcionários do sistema prisional, foram incluídos na campanha¹⁷.

8.2.11. Novas vacinas (altas doses, vacinas com adjuvantes e cultivo celular)

Vacinas com adjuvante – Vacina inativada que contém em sua composição um adjuvante chamado MF59. A presença do adjuvante promove uma melhor resposta imune e requer uma quantidade menor de vírus para sua produção. É uma vacina indicada para indivíduos com 65 anos ou mais que, em geral, apresentam uma menor resposta imune após uso da vacina inativada convencional¹⁸.

Vacinas de cultivo celular – Produzidas em cultivo celular, são alternativas às vacinas cultivadas em ovos embrionados. Induzem potencialmente uma proteção maior em relação às vacinas tradicionais, especialmente para a variante H3N2, pois os vírus cultivados neste meio não sofrem alterações, uma vez que não necessitam de adaptação, como ocorre nas produzidas em ovos. Em 2020 foi licenciada pela Anvisa a primeira vacina influenza produzida através de cultivo celular¹⁸.

Vacinas de altas doses – São indicadas para pessoas de 65 anos ou mais. São vacinas que têm em sua composição uma quantidade quatro vezes maior de antígenos virais do que as vacinas convencionais. Essa estratégia é utilizada para promover uma resposta imune satisfató-

ria nessa faixa etária e gerar proteção mais efetiva contra o influenza¹⁸.

Vacinas recombinantes – As vacinas recombinantes não necessitam de um vírus modelo para serem produzidas. São criadas sinteticamente. O DNA da proteína viral, hemaglutinina, produzido é combinado com um baculovírus. Daí o nome – recombinante. Não utilizam ovos em sua fabricação. Ainda não disponível no Brasil, está licenciada para pessoas acima de 18 anos de idade¹⁸.

Referências:

1. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Health Habits to Help Prevent Flu. Disponível em <https://www.cdc.gov/flu/prevent/actions-prevent-flu.htm>. Acesso em 30 de março de 2020.
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR / August 23, 2019 / Vol. 68 / No. 3.
3. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 476-490
4. Bresee, Joseph et al. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Oreste W, Offit, PA. Edwards K. Plotkin's Vaccines. 7. ed. Filadelfia: Elsevier, 2017.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
6. Russel K, Chung JR, Monto AS, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in Older Adults Compared with Younger Adults Over Five Seasons. Vaccine. 2018;36(10): 1272–1278.
7. Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, et al. Chasing seasonal influenza—the need for a universal influenza vaccine. N Engl J Med. 2018; 378:7–9.
8. Zost S, Parkhouse K. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. PNAS. Vol. 114. no. 47. 2017.
9. Tisa V, Barberis I, Faccio V, et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. J Prev Med Hyg. 2016;57(1):E28–E33.

10. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccine. Disponível em https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/. Acesso em 30 de março de 2020.
11. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccine. Disponível em https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020_south/en/. Acesso em 30 de março de 2020.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos pós-vacinação. 3ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
13. Kelso JM, Wang J, Sicherer T, et al. Influenza vaccination in individuals with egg allergy. In: Up to Date. Topic 2389. Version 57.0. 2018.
14. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017 – 2018. Pediatrics. 2017;140(4): e20172550.
15. Donzelli A. Influenza Vaccinations for All Pregnant Women? Better Evidence Is Needed. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(9):2034.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Informe Técnico Influenza 2019. DEVEP/SUS/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Informe Técnico Influenza 2019. DEVEP/SUS/MS. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
18. Soema PC, Kompler R, Amorij JP et al. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. Eur J Pharm Biopharm 2015;94:25163.

9. Isolamento e medidas de controle

Diversas medidas devem ser adotadas, de modo amplo, pela população e por profissionais de saúde para evitar a propagação da influenza, tanto na comunidade como dentro dos hospitais e serviços de saúde. Destacam-se as medidas gerais que evitam a transmissão da influenza

e de outras infecções respiratórias, os cuidados no manejo das crianças em creches e escolas e os cuidados com o paciente hospitalizado.

Medidas Gerais

Considerando a elevada contagiosidade do vírus influenza, transmitido de pessoa a pessoa por gotículas ou contato direto com objetos recentemente contaminados por secreções nasofaríngeas, como medidas gerais de controle destacam-se¹⁻³.

- Higienização frequente das mãos com água e sabão ou álcool em gel;
- Etiqueta da tosse, que consiste cobrir nariz e boca quando espirrar ou tossir; utilizar lenço descartável para higiene nasal, com posterior descarte adequado do lenço seguido de higienização das mãos;
- Evitar contato próximo com pessoas que apresentem sinais ou sintomas de síndrome gripal;
- Evitar tocar as mucosas de olhos, nariz e boca;
- Não compartilhar objetos de uso pessoal, como talheres, pratos ou copos;
- Evitar aglomerações e ambientes fechados, procurando manter os ambientes ventilados.

Adicionalmente recomenda-se que indivíduos com síndrome gripal devem evitar contato direto com outras pessoas, abstendo-se de suas atividades de trabalho, estudo, sociais ou aglomerações e ambientes coletivos até 24 horas após cessar a febre (sem uso de medicamentos antitérmicos).

Cuidados no manejo de crianças em creches:

Especial atenção deve ser dada a lactentes e crianças que frequentam creches, escolas e berçários em decorrência da proximidade do contato entre elas e de hábitos próprios da idade. Nestas situações as recomendações são as seguintes:¹

- Orientar cuidadores e crianças a lavar as mãos e os brinquedos com água e sabão com frequência;
- Orientar os cuidadores a lavar as mãos, após contato com secreções nasais e orais das crianças;
- Orientar os cuidadores a observar se há crianças com sinais e sintomas de infecção respiratória, especialmente quando há notificação de surto de síndrome gripal na cidade. Os cuidadores devem notificar os pais quando a criança apresentar as condições citadas;
- Evitar o contato da criança doente com as demais. Recomenda-se que a criança doente fique em casa, a fim de evitar a transmissão;

- Orientar os cuidadores e responsáveis pela creche que notifiquem à secretaria de saúde do município, caso observem um aumento do número de crianças doentes com síndrome gripal ou com absenteísmo pela mesma causa.

Cuidados no manejo de pacientes hospitalizados:

Para o paciente hospitalizado com quadro suspeito ou confirmado de infecção por influenza, as medidas a serem adotadas, que dependem da condição e procedimentos utilizados para cada caso, são: precauções padrão, precauções para gotículas, precauções para aerossóis, além dos cuidados de limpeza e desinfecção de superfícies¹.

a) Precauções padrão

Em ambiente hospitalar, a implementação das precauções padrão constitui a principal medida de prevenção da transmissão de influenza entre pacientes e profissionais de saúde e devem ser adotadas no cuidado de todos os pacientes, independentemente dos fatores de risco ou doença de base¹.

As precauções padrão consistem em:

- Higienização das mãos com água e sabão ou álcool em gel, antes e após contato com o paciente;
- Uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) – avental e luvas, no contato com sangue e secreções;
- Uso de óculos e máscara se houver risco de respingos;
- Descarte adequado de resíduos, segundo o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde da Anvisa.

b) Precauções para gotículas

Para pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por influenza, além das precauções padrão, devem ser implantadas as precauções para gotículas. Recomenda-se:

- Máscara cirúrgica ao entrar no quarto, quando estiver a uma distância inferior a um metro do paciente, seguido de descarte adequado da máscara após a saída do quarto;
- Higienização das mãos antes e após contato com o paciente com água e sabão ou álcool gel;
- Utilização de máscara cirúrgica no paciente durante transporte;
- Limitar procedimentos que gerem formação de aerossóis, como intubação, sucção e nebulização;
- Caso seja necessário, utilizar dispositivos fechados;

- Manter o paciente preferencialmente em quarto privativo; caso isso não seja possível, respeitar a distância mínima de 1 metro entre os leitos.

c) Precauções para aerossóis

No caso de procedimentos como intubação, sucção ou nebulização, que geram aerossóis com partículas menores que 5µm, que podem ficar suspensas no ar por longos períodos, recomenda-se:

- Uso de EPI pelo profissional de saúde, durante o procedimento de assistência ao paciente, constituído por: avental e luvas, óculos e máscara tipo N95, N99, PFF2 ou PFF3;
- Manter o paciente preferencialmente em quarto privativo;
- Utilizar máscara cirúrgica no paciente durante transporte¹.

Cuidados de limpeza e desinfecção de superfícies¹

- Remoção de sujidades com água e sabão ou detergente;
- Limpeza com solução de hipoclorito de sódio em pisos e superfícies dos banheiros;
- Fricção de outras superfícies e objetos com álcool 70%;
- Uso de EPI quando indicado;
- Descarte adequado de resíduos, segundo o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde da Anvisa.

Referências

01. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 4ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019;725:9-32.
02. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018: 476-490.
03. Kumar V. Influenza in Children. Indian J Pediatr. 2017;84(2):139-143.



sociedade
brasileira
de pediatria

Diretoria

Triênio 2019/2021

PRESIDENTE:

Luciana Rodrigues Silva (BA)

1º VICE-PRESIDENTE:

Clóvis Francisco Constantino (SP)

2º VICE-PRESIDENTE:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

SECRETÁRIO GERAL:

Sidnei Ferreira (RJ)

1º SECRETÁRIO:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

2º SECRETÁRIO:

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

3º SECRETÁRIO:

Virginia Resende Silva Weffort (MG)

DIRETORIA FINANCEIRA:

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

2º DIRETORIA FINANCEIRA:

Cláudio Hoeffner (RJ)

3º DIRETORIA FINANCEIRA:

Hans Walter Ferreira Greve (BA)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL

Fernando Antônio Castro Barreiro (BA)

COORDENADORES REGIONAIS

NORTE:

Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

NORDESTE:

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

SUDESTE:

Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)

Isabel Rey Madeira (RJ)

SUL:

Darci Vieira Silva Bonetto (PR)

Helena Maria Correa de Souza Vieira (SC)

CENTRO-OESTE:

Regina Maria Santos Marques (GO)

Natasha Silhessarenko Fraife Barreto (MT)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA

TITULARES:

Gilberto Pascolat (PR)

Amílcar Augusto Gaudêncio de Melo (PE)

Maria Sidneuma de Melo Ventura (CE)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Valmir Ramos da Silva (ES)

SUPLENTE:

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

Tânia Denise Resener (RS)

João Coriolano Rego Barros (SP)

Marisa Lopes Miranda (SP)

Joaquim João Caetano Menezes (SP)

CONSELHO FISCAL

TITULARES:

Núbia Mendonça (SE)

Nelson Grisard (SC)

Antônio Márcio Junqueira Lisboa (DF)

SUPLENTE:

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

João de Melo Régis Filho (PE)

Darci Vieira da Silva Bonetto (PR)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS

PÚBLICAS:

COORDENAÇÃO:

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

MEMBROS:

Clóvis Francisco Constantino (SP)

Maria Albertina Santiago Rego (MG)

Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)

Sérgio Tadeu Martins Marba (SP)

Alda Elizabeth Boehler Iglesias Azevedo (MT)

Evelyn Eisenstein (RJ)

Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)

João Coriolano Rego Barros (SP)

Alexandre Lopes Miralha (AM)

Virginia Weffort (MG)

Thémis Reverbel da Silveira (RS)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES

DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO

PROFISSIONAL

Maria Marluce dos Santos Vilela (SP)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

COORDENAÇÃO DE CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL

José Hugo de Lins Pessoa (SP)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO

Mauro Batista de Moraes (SP)

Kerstin Taniguchi Abagge (PR)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP

(COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE

ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)

COORDENAÇÃO:

Hélio Villça Simões (RJ)

MEMBROS:

Ricardo do Rego Barros (RJ)

Clóvis Francisco Constantino (SP)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)

Flavia Nardes dos Santos (RJ)

Cristina Ortiz Sobrinho Valetre (RJ)

Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)

Sidnei Ferreira (RJ)

Silvio Rocha Carvalho (RJ)

COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA

OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM

PEDIATRIA AVALIAÇÃO SERIADA

COORDENAÇÃO:

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)

MEMBROS:

Henrique Mochida Takase (SP)

João Carlos Batista Santana (RS)

Luciana Cordeiro Souza (PE)

Luciano Amedée Péret Filho (MG)

Mara Morelo Rocha Felix (RJ)

Marilucia Rocha de Almeida Picanço (DF)

Vera Hermína Kalika Koch (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Sérgio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA

Ricardo do Rego Barros (RJ)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL

COORDENAÇÃO:

Fábio Augusto de Castro Guerra (MG)

MEMBROS:

Gilberto Pascolat (PR)

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

Cláudio Orestes Brito Filho (PB)

João Cândido de Souza Borges (CE)

Anenisia Coelho de Andrade (PI)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)

Joicleide Sales Campos (CE)

Maria Nazareth Ramos Silva (RJ)

Gloria Tereza Lima Barreto Lopes (SE)

Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

DIRETORIA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS E

COORDENAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS

Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA-ADJUNTA DOS DEPARTAMENTOS

CIENTÍFICOS

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

COORDENAÇÃO:

Liliane dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

MEMBROS:

Ricardo Queiroz Gurgel (SE)

Paulo César Guimarães (RJ)

Cláudia Rodrigues Leone (SP)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO

NEONATAL

Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)

Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO PALS – REANIMAÇÃO PEDIÁTRICA

Alexandre Rodrigues Ferreira (MG)

Kátia Laureano dos Santos (PB)

COORDENAÇÃO BLS – SUPORTE BÁSICO DE VIDA

Valéria Maria Bezerra Silva (PE)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO

EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)

Virginia Weffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS

Nílza Maria Medeiros Perin (SC)

Normeide Pedreira dos Santos (BA)

Marcia de Freitas (SP)

PORTAL SBP

Luciana Rodrigues Silva (BA)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA

A DISTÂNCIA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

Natasha Silhessarenko Fraife Barreto (MT)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Dirceu Solé (SP)

Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)

Joel Alves Lamounier (MG)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES

Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DA REVISTA SBP CIÊNCIA

Joel Alves Lamounier (MG)

Altacilio Aparecido Nunes (SP)

Marco Cesar Pinho Ribeiro (MG)

Flávio Diniz Capanema (MG)

EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)

COORDENAÇÃO:

Renato Prociányo (RS)

MEMBROS:

Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)

Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)

João Guilherme Bezerra Alves (PE)

Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)

Magda Lahorgue Nunes (RS)

Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)

Dirceu Solé (SP)

Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

EDITORES REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

EDITORES CIENTÍFICOS:

Clémax Couto Sant'Anna (RJ)

Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

EDITORA ADJUNTA:

Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:

Sidnei Ferreira (RJ)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Sandra Mara Moreira Amaral (RJ)

Maria de Fátima Bazhuni Pombo March (RJ)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Rafaela Baroni Aurilio (RJ)

Leonardo Rodrigues Campos (RJ)

Álvaro Jorge Madeiro Leite (CE)

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Marcia C. Bellotti de Oliveira (RJ)

CONSULTORIA EDITORIAL:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Fábio Ancona Lopez (SP)

Dirceu Solé (SP)

Joel Alves Lamounier (MG)

EDITORES ASSOCIADOS:

Daniilo Blank (RS)

Paulo Roberto Antonacci Carvalho (RJ)

Renata Dejtiar Waksman (SP)

COORDENAÇÃO DO PRONAP

Fernanda Luísa Ceragioli Oliveira (SP)

Tullio Konstantyner (SP)

Cláudia Bezerra de Almeida (SP)

COORDENAÇÃO DO TRATADO DE PEDIATRIA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Fábio Ancona Lopez (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA

Joel Alves Lamounier (MG)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA

Cláudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

COORDENAÇÃO:

Rosana Fiorini Puccini (SP)

MEMBROS:

Rosana Alves (ES)

Suzy Santana Cavalcante (BA)

Angélica Maria Bicudo-Zeferino (SP)

Silvia Wanick Sarinho (PE)

COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS

EM PEDIATRIA

COORDENAÇÃO:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

MEMBROS:

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Fátima Maria Lindoso da Silva Lima (GO)

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

Victor Horácio da Costa Junior (PR)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Tânia Denise Resener (RS)

Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)

Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)

Jefferson Pedro Piva (RS)

Sérgio Luis Amantéa (RS)

Susana Maciel Guillaume (RJ)

Aurimery Gomes Chermont (PA)

Luciano Amedée Péret Filho (MG)

COORDENAÇÃO DE DOUTRINA PEDIÁTRICA

Luciana Rodrigues Silva (BA)

Hélio Maranhão (RN)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES

Adelma Figueiredo (RR)

André Luis Santos Carmo (PR)

Maryneia Silva do Vale (MA)

Fernanda Wagner Fredo dos Santos (PR)

GRUPOS DE TRABALHO

DROGAS E VIOLÊNCIA NA ADOLESCÊNCIA

COORDENAÇÃO:

João Paulo Becker Lotufo (SP)

MEMBROS:

Evelyn Eisenstein (RJ)

Alberto Araújo (RJ)

Sidnei Ferreira (RJ)

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

Nivaldo Sereno de Noronha Júnior (RN)

Suzana Maria Ramos Costa (PE)

Iolanda Novadski (PR)

Beatriz Bagatin Bermudez (PR)

Darci Vieira Silva Bonetto (PR)

</

APOIO INSTITUCIONAL

