



CHUVA DE VÍRUS: Influenza e Zika: O que fazer?



RECOMENDAÇÕES DO DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA DA SPSP

INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

O Brasil tem vivenciado uma epidemia do vírus Zika (ZIKV), com aproximadamente 30.000 casos relatados. Por Silva Marques | Pág. 4

INFLUENZA EM PEDIATRIA

A história da influenza e os dados epidemiológicos sobre sua morbimortalidade mostram sua importância ao longo dos séculos. Por Flávia Almeida e Marco Aurélio Sáfyadi | Pág. 8

O QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE O CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA DURANTE A GRAVIDEZ

O consumo de álcool e o bebê

O consumo de álcool por uma mulher grávida tem grandes possibilidades de atingir o feto, levando-o a apresentar várias alterações em órgãos do corpo, bem como desordens de comportamento, que não têm cura e que são conhecidas como Síndrome Alcoólica Fetal (SAF).

Sintomas da SAF

Bebês que nascem com SAF têm alterações na face, em vários órgãos do corpo, podem apresentar peso abaixo do normal e ter retardo mental. Eles têm problemas de aprendizagem (principalmente de matemática), memória, fala, audição, atenção e para a resolução de problemas, que se mostram principalmente na idade escolar e no relacionamento com outras pessoas.

Alterações tardias

Nem todos os bebês que foram atingidos pelo álcool, porém, apresentam todos os sintomas da SAF, mas podem ter apenas dificuldades na aprendizagem e alterações no comportamento, que são reconhecidas

tardiamente e recebem várias denominações como SAF parcial ou Espectro de Alterações Relacionadas ao Álcool (FASD na sigla em inglês)

Nunca é tarde para parar

Mulheres que consomem álcool, têm vida sexual ativa e não utilizam métodos anticoncepcionais, podem expor o bebê ao álcool antes mesmo de saberem que estão grávidas. Mas, nunca é tarde para parar. O quanto antes parar de beber, melhor para a gestante e para o bebê.

Quais os níveis seguros de consumo?

A exposição ao álcool durante a gestação não resulta necessariamente em SAF. O principal problema é que não se conhecem níveis seguros de consumo durante a gravidez, abaixo dos quais o feto não será afetado.

SAF não tem cura

A SAF/FASD não tem cura, mas pode ser 100% prevenida se a mulher não consumir bebidas alcoólicas enquanto estiver grávida.

Campanha da Sociedade de Pediatria de São Paulo contra a SAF

PARTICIPE • DIVULGUE • APOIE!

Diga não à SAF e apoie uma gravidez sem álcool! Participe da campanha, divulgue nas redes sociais!

Use a hashtag #gravidezsemalcool



#gravidezsemalcool

EU APOIO!

Realização



Apoio Institucional



Apoio



Mídia



Diretoria da Sociedade de Pediatria de São Paulo | Triênio 2013 – 2016

Diretoria Executiva

Presidente

Mário Roberto Hirschheimer

1º Vice-Presidente

Clóvis Francisco Constantino

2º Vice-Presidente

João Coriolano Rego Barros

Secretário Geral

Maria Fernanda B. de Almeida

1º Secretário

Ana Cristina Ribeiro Zöllner

2º Secretário

Tadeu Fernando Fernandes

1º Tesoureiro

Renata Dejtiar Waksman

2º Tesoureiro

Lucimar Aparecida Françoso

Diretoria de Departamentos Científicos

Diretor

Rubens Feferbaum

Membros

Paulo Roberto Pachi, Regis Ricardo Assad e Maria Marluce dos Santos Vilela

Departamento colaborador desta edição

Infectologia

Informações Técnicas

Jornalista responsável

Patrícia C. Freire (MTB 73764)

Projeto gráfico

Raquel Ferreira Cardoso

Tiragem: 5.500 exemplares

Periodicidade: bimestral

Distribuição gratuita: aos associados da SPSP

Contato Comercial

João Batista Vita Neto: joao.vita@apm.org.br

Malu Ferreira: malu.ferreira@apm.org.br

Contato produção: patricia@spsp.org.br

EDITORIAL



Foto: Salvi Cruz

Ao relançar este boletim *Pediatra Atualize-se*, tivemos a intensão de disponibilizar ao associado da SPSP um veículo ágil de comunicação para abordar temas que estão emergindo em nosso meio. Como qualquer informação científica, o objetivo é atenuar as dúvidas e majorar a segurança de quem atende e de quem é atendido.

Os temas escolhidos para este fascículo foram os que tiveram maior destaque na mídia nos últimos tempos: as infecções pelos vírus Influenza, que este ano tiveram um surto antecipado, gerando certo pânico na nossa população, e a infecção pelo vírus Zika, que, por inusitada e pouco conhecimento que existe a seu respeito, tem gerado temor.

Esperamos que as matérias elaboradas por membros do Departamento Científico de Infectologia da SPSP aqui contidas ajudem os associados da SPSP a orientar seus pacientes e suas famílias com maior segurança.

Boa leitura! Espero que a aprecie!

Mário Roberto Hirschheimer

PRESIDENTE DA SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Sumário

3

EDITORIAL

por Mário Roberto Hirschheimer

4

INFECÇÃO

pelo Vírus Zika na criança
por Sílvia Regina Marques

8

INFLUENZA

em pediatria
por Flávia Almeida e
Marco Aurélio P. Sáfadi

Fale conosco

www.spsp.org.br
diretoria@spsp.org.br

Siga a SPSP
nas redes sociais!
@SociedadeSPSP

Infecção pelo VÍRUS ZIKA na criança

Silvia Regina Marques

Infectologista pediátrica e Presidente do departamento de infectologia da SPSP

O Brasil tem vivenciado uma epidemia do vírus Zika (ZIKV), com aproximadamente 30.000 casos relatados. A infecção pelo ZIKV foi detectada pela primeira vez no Brasil, em maio de 2015, em pacientes localizados na Bahia, com sintomas similares aos da dengue, acompanhados de um aumento de casos de microcefalia, potencialmente associado à infecção ZIKV. Atualmente foi comprovada a relação causal entre a infecção no período pré-natal pelo vírus Zika e microcefalia ou outras anomalias cerebrais graves. Apesar da extensa análise de possíveis causas, não foi encontrada outra explicação alternativa justificando o aumento de casos de microcefalia observados no Brasil e, retrospectivamente, na Polinésia Francesa, e agora na Colômbia.

EPIDEMIOLOGIA

O vírus da Zika foi isolado pela primeira vez em 1952, em macacos Rhesus, numa floresta denominada Zika, localizada em Uganda, no continente Africano. Desde 1954, o vírus vem sendo relatado em infecções humanas de forma esporádica no continente africano e, posteriormente, no continente asiático.

Em 2007, relatou-se a primeira epidemia causada pelo vírus Zika fora destes dois continentes, na Ilha Yap, no Pacífico Sul. No final de 2013, o vírus já havia sido disseminado para a Polinésia, um território francês na mesma região. O comprometimento neurológico, como Síndrome de Guillain-Barré ou meningoencefalite, foram descritos nesse surto. De 2007 até março de 2016, 61 países ou territórios relataram a transmissão autóctone (local) do vírus Zika. Até março de 2016, confirmou-se a transmissão autóctone do vírus Zika em 33 países, nas Américas. No Brasil, até a semana epidemiológica SE 13/2016, 6.906 casos foram notificados. Desses, 4.046 (58,6%) casos permanecem em investigação e 2.860 casos foram investigados e classificados, sendo 1.046 confirmados para microcefalia ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita e 1.814 descartados. Foram confirmados 170 casos por critério laborato-

rial específico para vírus Zika (técnica de PCR e sorologia). O ZIKV difundiu-se no Brasil, com transmissão autóctone e alta incidência nas 27 Unidades Federadas, no período de 2015 a 2016 (SE 12/2016).

ETIOLOGIA

O vírus Zika pertence ao grupo dos arbovírus, que são vírus transmitidos por artrópodes (*Arthropod-borne virus*), e seu ciclo replicativo ocorre nos insetos. São transmitidos aos seres humanos e outros animais pela picada de artrópodes hematófagos. Atualmente, no Brasil, destacam-se três arbovírus: Dengue, Zika e Chikungunya, além de outros epidêmicos, como da Febre Amarela, Oropouche e Mayaro, principalmente na região amazônica.

TRANSMISSÃO

Por se tratar de um arbovírus, a principal transmissão é por mosquitos do gênero *Aedes*, dentre eles o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*. No entanto, a possibilidade da transmissão sexual, vertical e perinatal foram descritas. O vírus já foi identificado na urina, leite materno, saliva e sêmen. A cultura do vírus a partir do leite materno foi negativa, possivelmente pela ausência da replicação viral.

Quanto à transmissão vertical, estudos dos pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz constataram a presença do genoma do vírus Zika em amostras de líquido amniótico de duas gestantes, cujos fetos tinham microcefalia. A transmissão sexual do vírus Zika é possível e preocupante durante a gravidez.

Informações atuais sobre a possível transmissão sexual do vírus Zika estão baseadas em relatos de três casos em que três homens desenvolveram doença sintomática. A duração da persistência do vírus no sêmen permanece desconhecida. A presença do vírus Zika ativo (com potencial de provocar a infecção) também foi demonstrada em amostras de saliva e de

urina por pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz que analisaram amostras desses materiais em dois pacientes com sintomas compatíveis com o vírus Zika, sendo observado o efeito citopático provocado nas células (destruição ou danificação das células,) comprovando a atividade viral. Existe ainda a possibilidade da transmissão das partículas virais em sangue utilizado em transfusões, como já foi relatado em outras arboviroses.

QUADRO CLÍNICO

Cerca de 80% dos indivíduos infectados pelo vírus da Zika são assintomáticos. Podemos descrever o quadro clínico da infecção por Zika vírus com manifestações leves e manifestações ou complicações graves.

MANIFESTAÇÕES LEVES

A infecção geralmente provoca uma doença leve e autolimitada, conhecida como febre Zika. Manifesta-se com febre baixa (inferior a 38°C), ou sem febre, por 1 a 2 dias, exantema maculopapular pruriginoso acentuado no primeiro ou segundo dia, dor muscular leve, dores nas articulações de intensidade leve a moderada e conjuntivite não purulenta em grande parte dos casos. Os sintomas desaparecem entre o 3º dia e o 7º dia após o início da doença. A artralgia pode persistir por um mês. O Ministério da Saúde define como **caso suspeito de febre pelo vírus Zika** pacientes que apresentem exantema maculopapular pruriginoso, acompanhado de pelo menos **dois** dos seguintes sinais e sintomas: **febre, hiperemia conjuntival sem secreção e prurido, poliartralgia e edema periarticular**.

Para o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), a doença viral aguda por Zika deve ser suspeitada em lactentes ou crianças menores de 18 anos de idade que viajaram ou residiram em uma área afetada nas últimas duas semanas e que têm duas ou mais das seguintes manifestações: **febre, exantema, conjuntivite e artralgia**.

Porque a transmissão materno-infantil do vírus Zika durante o parto é possível, a doença aguda também deve ser suspeitada em uma criança durante as duas primeiras semanas de vida cuja mãe viajou ou residiu em área afetada após o parto e que tem duas ou mais das seguintes manifestações: **febre, exantema, conjuntivite e artralgia**. As evidências sugerem que doença do vírus Zika em crianças é geralmente leve.

As manifestações ou complicações graves podem ocorrer por transmissão vertical (**Síndrome Congênita do vírus Zika**): **microcefalia, malformações do SNC (Sistema Nervoso Central)** e as alterações oculares e as manifestações autoimunes e neurológicas: **Síndrome de Guillain Barré, Encefalite/meningoencefalite e Mielite**. Como

as principais manifestações graves, atualmente descritas na criança, relacionam-se à transmissão vertical, não serão abordadas as autoimunes/ neurológicas.

SÍNDROME CONGÊNITA DO VÍRUS ZIKA MICROCEFALIA E MALFORMAÇÕES DO SNC

Desde 2015, os Estados do Nordeste, como Pernambuco, Paraíba e Rio Grande do Norte, notificaram o Ministério da Saúde (MS) sobre o aumento no número de casos de microcefalia, possivelmente relacionada à infecção pelo vírus Zika. Retrospectivamente, esse fato também foi confirmado nas ilhas da Polinésia Francesa. O diagnóstico da microcefalia deve ser realizado durante a gravidez (seguimento com ultrassom fetal no pré-natal) e no período pós-natal (avaliação do perímetro cefálico).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a **microcefalia** é caracterizada pela medida do crânio realizada pelo menos 24 horas após o nascimento e dentro da primeira semana de vida na qual o Perímetro Cefálico (PC) medido seja menor que a média menos dois desvios-padrões ($m - 2z$) abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional. A medida menor que menos três desvios-padrões ($m - 3z$) é definida como **microcefalia grave**.

Segundo a curva de **Fenton**, a microcefalia é definida com o PC abaixo do percentil 3, de acordo com sexo ou tempo de gestação (tanto para recém-nascidos a termo, quanto para o pré-termo). Esse critério está sendo adotado pela **Sociedade de Pediatria de São Paulo** junto com a **Secretaria de Estado de São Paulo**.

Para a Vigilância Epidemiológica de Microcefalia do MS, são notificados como **suspeitos** todos os casos de RN com 37 semanas ou mais de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico menor ou igual a 31,5 centímetros para meninas e 31,9 para meninos, segundo a tabela da OMS. Para RN com menos de 37 semanas de idade gestacional, a OMS adotou a tabela do Intergrowth. Disponível em: <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt/ManualEntry/Compute>.

As microcefalias têm etiologia complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Estudo brasileiro realizado em recém-nascidos de mães expostas ao vírus Zika, demonstrou alterações neurológicas associadas à microcefalia: hipertonia/espasticidade, hipereflexia, irritabilidade, tremores e convulsões. Quanto às alterações na tomografia de crânio ou no ultrassom (US) de crânio transfontanela, verificou-se padrão consistente de: Calcificações cranianas disseminadas, particularmente nas áreas periventriculares, parenquimatosas e talâmicas e nos gânglios da base; Anormalidades de migração celular (lissencefalia, paquigiria), em cerca de um terço dos casos; Aumento dos ventrículos secundário à atrofia cortical e subcortical.

Foi também observado excesso de couro cabeludo, indicando parada no crescimento cerebral, mas não do crescimento do couro cabeludo e artrogripose (contratura congênita), indicativo de envolvimento do sistema nervoso periférico. Ao nascer, as crianças com microcefalia podem não aparentar alterações neurológicas. No entanto, na evolução, observa-se um aumento do tônus e excitabilidade, com maior resposta aos estímulos externos. Considerando os achados tomográficos do crânio, afetando o córtex e estruturas sub-corticais, deve-se esperar importante repercussão sobre o desenvolvimento neuropsicomotor, problemas de aprendizado incapacitantes, perda de audição e problemas visuais. Além disso, pela extensão do dano neurológico, é esperado um significativo aumento da ocorrência de convulsões. Há relatos também de hidrocefalia de caráter hipertensivo, decorrente de obstrução das vias de drenagem líquórica. Algumas podem se desenvolver com plena normalidade.

Deve-se investigar outras infecções congênicas, como sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola, herpes, conhecidos como STORCH, com o objetivo de excluir outras etiologias infecciosas para microcefalia.

ALTERAÇÕES OCULARES

No primeiro estudo conduzido em três recém-nascidos com microcefalia, os autores encontraram alterações grosseiras na pigmentação da mácula, sugestivas de degeneração macular e perda do reflexo foveal. Em um deles, observou-se nítida atrofia macular neuroretinal. Nenhuma alteração nas mães foi observada. Outro estudo oftalmológico conduzido em 29 filhos de mães nascidas em Salvador, com microcefalia, alterações oculares estavam presentes em 10 crianças (34,5%) e entre eles, manchas de pigmentos da retina, atrofia coriorretinal, seguido por anormalidades do nervo óptico, íris e subluxação do cristalino.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

EXAMES INESPECÍFICOS:

Existem alterações laboratoriais indiretas que podem auxiliar no diagnóstico como: leucopenia, trombocitopenia, elevação discreta de DHL e GamaGT e elevação discreta de marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa, fibrinogênio e ferritina).

EXAMES ESPECÍFICOS:

Atualmente, o diagnóstico laboratorial de infecção pelo Zika vírus pode ser realizado em amostra de sangue obtida por punção venosa, indiretamente pela detecção de anticorpos circulantes ou diretamente, pela detecção do vírus propriamente dito utilizando, metodologia molecular.

FASE AGUDA

O diagnóstico laboratorial específico de Zika vírus baseia-se na detecção de RNA viral a partir de espécimes clínicos (por Reação em Cadeia da Polimerase, com Transcriptase Reversa, em Tempo Real /RT-PCR). O período virêmico não foi estabelecido, mas se acredita que seja curto: detecção direta do vírus até 4 a 7 dias após o início dos sintomas (ideal até o 5º dia). Em amostras de urina, o Zika vírus pode ser detectado, por PCR, por um período maior de tempo, até 15 dias após a infecção. Um teste molecular negativo não exclui isoladamente a infecção, sendo necessário realizar a pesquisa de anticorpos, no caso de suspeita clínica. O Kit NAT Discriminatório para Dengue, Zika e Chikungunya desenvolvido pela Fiocruz (Teste para Diagnóstico Molecular de Arboviroses Metodologia Multiplex) aguarda para ser utilizado em grande escala no Brasil.

FASE DE CONVALESCÊNCIA: TESTES SOROLÓGICOS

A detecção dos anticorpos circulantes pode ser feita por diferentes metodologias, como ELISA, imunofluorescência indireta ou imunocromatografia (teste rápido). A presença de anticorpos da classe IgM caracteriza a infecção aguda, podendo ser detectáveis após 4 dias de infecção e de 2 a 12 semanas, na fase de convalescença. Um teste sorológico negativo após 12 semanas da suposta exposição, como viagens para locais com epidemia, descarta a infecção. É importante ressaltar que as metodologias indiretas podem apresentar resultados falso-positivos devido às denominadas reações cruzadas com outros vírus da mesma família, em particular os Flavivírus, como é o caso do vírus da Dengue e da Febre Amarela. Na interpretação dos resultados obtidos é muito importante levar em consideração a sensibilidade (capacidade do teste se apresentar positivo em uma amostragem de pacientes verdadeiramente doentes) e a especificidade (capacidade do teste se apresentar negativo em uma amostragem de pessoas que não apresentam a doença pesquisada) do teste que está sendo utilizado. Esses parâmetros variam de teste para teste e devem ser relatados pelos fabricantes.

A sensibilidade e especificidade dos kits de sorologia para Zika disponíveis e com registro na ANVISA estão em torno de 96,8% - 100% e 96,6% - 100%, respectivamente.

Os ensaios sorológicos comerciais para a detecção de anticorpos específicos para o ZIKV disponíveis no Brasil até o momento apresentam baixa especificidade e requerem cuidado na avaliação de seus resultados. O método utilizado para aferição de anticorpos em larga escala, recomendado pelo Ministério da Saúde, baseia-se em técnicas de ELISA in house, protocolo estabelecido pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*).

CUIDADOS PÓS-NATAIS DAS CRIANÇAS EXPOSTAS AO ZIKV: ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

Considerando que ainda não se conhece a história natural da doença, não é possível descartar a possibilidade do desenvolvimento de alterações clínicas pós-natais como ocorre em outras infecções congênicas. Por isso, essas crianças deverão ser acompanhadas até completarem três anos de idade. O manejo da criança deverá ser realizado tanto por pediatras gerais quanto por especialistas com seguimento na Unidade Básica de Saúde e na Atenção Especializada, devendo receber: **estimulação precoce (EP), avaliação com geneticista clínico, avaliação com neurologista pediátrico, acompanhamento cuidadoso:** peso, estatura, perímetro cefálico, desenvolvimento neuropsicomotor durante o 1º ano de vida, nas consultas rotineiras. Se identificadas quaisquer alterações neurológicas na audição, na visão ou na fala, a criança deverá ser encaminhada aos respectivos especialistas para avaliação e conduta.

REFERÊNCIAS

- Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review) – Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2009;73:887-97.
- Besnard M, Lastère S, Teissier A, V M Cao-Lorreau V M, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19:20751.
- Brasil - Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- Brasil - Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016;17.
- Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1885-6.
- Centers for disease control and prevention [homepage on the Internet]. Update: Interim guidelines for health care providers caring for infants and children with possible Zika virus infection – United States, February 2016 [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr>.
- De Freitas BP, De Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*; Epub 2016 Feb 9.
- Klema VJ, Padmanabhan R, Choi KH. Flaviviral replication complex: coordination between RNA synthesis and 5'-RNA capping. *Viruses*. 2015;7:4640-56.
- Kuno G, Chang GWJJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the Genus Flavivirus. *J Virol*. 1998;72:73--83.
- Oliveira WK. Zika virus – informações sobre a doença e investigação de síndrome exantemática no nordeste. [cited 2016 Apr 25]. Available from: http://www.saude.ba.gov.br/novoportal/images/stories/PDF/Zika-virus-Atualizacao-sobre-a-doenca-11mai2015_0.pdf.
- Oster AM, Brooks JT. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika virus - United States, 2016. *MMWR*. 2016;65:120-1.
- Rasmussen S, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects: reviewing the evidence for causality. *NEJM* [serial on the Internet]. 2016 [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs1604338>
- Schuler-Faccini L, Brazilian Medical Genetics Society. Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR*. 2016;65:59-62.
- Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science* [serial on the Internet]. 2016;31 [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/early/2016/03/30/science.aaf5316.full-text.pdf+html>.
- Staples JR, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR*. 2016;65:63-7.
- Ventura CV, Camila M, Ventura BV, Van Der Linden V, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79:1-3.
- World Health Organization. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus: Interim Guidance. Geneva: WHO; 2016.

INFLUENZA em Pediatria

Flávia Jacqueline Almeida

Médica do Serviço de Infectologia Pediátrica
da Santa Casa de São Paulo

Marco Aurélio P. Sáfy

Diretor do Departamento de Pediatria
da Santa Casa de São Paulo

A história da influenza e os dados epidemiológicos sobre sua morbimortalidade mostram sua importância ao longo dos séculos. No século XX, foram registradas três grandes pandemias de influenza: 1918 – Gripe Espanhola (H1N1), com estimativa de 50% da população mundial infectada e de 30 milhões de óbitos; 1957-58 - Gripe Asiática (H2N2); e 1967-68 - Gripe de Hong-Kong (H3N2).

Em 2009, registrou-se a primeira pandemia do século XXI, influenza A H1N1 ou *gripe suína*, causada por um novo subtipo do vírus de influenza A H1N1, classificado como A/CALIFORNIA/04/2009. Desde a fase pós-pandêmica, em agosto de 2010, este vírus continuou a circular no mundo, com diferente intensidade em vários países, sendo considerado atualmente como um vírus de circulação sazonal.

A atividade do vírus influenza apresenta padrão sazonal em áreas de clima temperado, com picos durante o inverno. Nos países de clima tropical, a epidemiologia é diferente, podendo ocorrer em qualquer época do ano. No Brasil, a sazonalidade do vírus influenza é melhor definida nas regiões Sul e em alguns estados da região Sudeste, ocorrendo no outono e inverno.

Neste ano de 2016, está ocorrendo uma circulação antecipada do vírus influenza em alguns locais do Brasil, especialmente na cidade de São Paulo. De acordo com o Boletim informativo do Ministério da Saúde, até o final da semana 13 (27 de março), entre os casos de síndrome gripal monitorados nos serviços sentinela, houve predomínio de circulação do influenza A (H1N1)pdm09 (59,8%), seguido pelo influenza B (28,4%). Neste mesmo Boletim, entre os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave causados por influenza, 80,3% eram influenza A(H1N1)pdm09, e 6,2% influenza B e 1,1% influenza A(H3N2).

O VÍRUS

Os vírus Influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae*, gênero *Influenzavirus*. São subdivididos em tipos A, B e C; sendo os A e B responsáveis pela doença no homem. O vírus

influenza A é dividido em subtipos, de acordo com as características dos antígenos de superfície: hemaglutinina (HA) e neuraminidase (NA). Os vírus influenza B são separados em duas linhagens genéticas: Yamagata e Victoria.

Uma das características do vírus influenza é a capacidade de sofrer frequentes alterações na sua composição. Estas alterações podem ser apenas na caracterização antigênica de suas glicoproteínas, sem mudanças de seu subtipo (mutações pontuais e recombinações durante o processo de replicação). Este fenômeno é conhecido como variação antigênica menor (*antigenic drift*), sendo responsável pelas epidemias sazonais de gripe e ocorre com influenza A e B. Alterações maiores (por rearranjo genético ou em consequência de sucessivas pequenas mutações, em uma ou em ambas glicoproteínas - HA-NA, resultando em mudança do subtipo), são chamadas de “*sbift*” ou mutação *major*. Este tipo de alteração é exclusivo do vírus influenza A e tem o potencial de provocar pandemias, porém ocorre em menor frequência.

QUADRO CLÍNICO

O período de incubação do influenza é de um a quatro dias (média de dois dias). A transmissibilidade em adultos ocorre principalmente 24 horas antes do início dos sintomas persistindo de 5 a 7 dias. Nas crianças pode durar em média 10 dias após o início dos sintomas, podendo se prolongar por mais tempo em imunodeprimidos.

A síndrome gripal clássica é caracterizada por início abrupto dos sintomas, com febre alta, calafrios, cefaleia, mialgia, dor de garganta, artralgia, prostração, rinorreia e tosse seca. As queixas respiratórias, com exceção da tosse, tornam-se mais evidentes com a progressão da doença. Pode ocorrer ainda desconforto ocular, com lacrimejamento, ardor e fotofobia.

Em crianças, o quadro pode se manifestar como infecção de vias aéreas superiores (IVAS) ou apenas com febre. Nos primeiros meses de vida pode ocorrer um quadro de bronquiolite, laringite e até quadro semelhante a uma sepsé bacteriana.

Alguns casos podem evoluir com complicações, como otite média aguda, sinusite e pneumonia. Além disto, pode ocorrer miosite (músculos gastrocnêmio e sóleo), principalmente associada ao influenza B. A miocardite é uma complicação rara. As complicações neurológicas também são raras.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

Em adultos com síndrome gripal clássica, num período de epidemia, o diagnóstico clínico pode ter uma acurácia de 60 a 70%. Já em crianças, idosos, indivíduos de risco, esta acurácia pode ser menor.

O diagnóstico laboratorial pode ser feito por cultura viral, testes sorológicos, detecção de antígenos virais (testes rápidos) e reação de cadeia de polimerase.

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a coleta de amostra para diagnóstico laboratorial nos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave. A amostra clínica preferencial é a secreção da nasofaringe. Também pode ser colhido aspirado traqueal.

VACINA CONTRA INFLUENZA

Nas últimas décadas, a imunização anual contra influenza tem sido a principal medida para a prevenção da doença e redução da morbimortalidade.

Existem dois tipos de vacina: vacina inativada e vacina de vírus vivos atenuados. As vacinas contra influenza utilizadas no Brasil são vacinas inativadas (vírus morto), fragmentadas (“split-virus”), cultivadas em ovos embrionados.

As vacinas de influenza trivalentes contemplam na sua composição apenas uma cepa de influenza B (representando uma das duas linhagens - Yamagata ou Victoria), junto com uma cepa de influenza A H1N1 e uma A H3N2. Se ocorrer circulação de uma cepa B de linhagem diferente da contemplada na vacina, haverá menor efetividade da vacina em prevenir infecção pelo vírus influenza.

Estudo realizado pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo observou que, entre 2002 e 2013, em 50% dos anos, não houve coincidência entre a linhagem da cepa B contemplada na vacina com a linhagem circulante.

Estes fatores levaram a OMS e outros órgãos regulatórios mundiais, desde 2003, a recomendar a inclusão de duas cepas de influenza B nas vacinas, uma de cada linhagem. Para o ano de 2016, a vacina trivalente atualmente usada no Hemisfério Sul tem a seguinte composição:

A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus;

A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus;

B/Brisbane/60/2008-like virus (representando a linhagem Victoria).

Para a composição das vacinas quadrivalentes temos a adição de uma segunda cepa B - *Phuket/3073/2013-like virus* (representando a linhagem Yamagata).

No Brasil, já temos a disponibilidade de vacinas trivalentes e quadrivalentes. Na rede pública só estão disponíveis as vacinas trivalentes e nas clínicas privadas ambas as formulações estão disponíveis.

Os esquemas de imunização variam de acordo com a faixa etária. A Academia Americana de Pediatria (AAP) e o Comitê Assessor para a Prática de Imunizações (ACIP) recomendam o seguinte esquema:

Vacina inativada contra Influenza: esquema posológico

Idade	Dose	Nº de doses	Via de administração
6 a 35 meses	0,25 mL	1 ou 2*	IM
3 a 8 anos	0,50 mL	1 ou 2*	IM
≥ 9 anos	0,50 mL	1	IM

*Para ficarem totalmente protegidas, as crianças de 6 meses a 8 anos que estiverem recebendo a vacina pela primeira vez, assim como as que deveriam ter recebido duas doses, idealmente, devem receber duas doses neste ano, conforme tabela acima.

A vacina deve ser aplicada pela via intramuscular, na região anterolateral da coxa em lactentes e no deltoide em crianças maiores de 1 ano e em adultos. As vacinas inativadas são bem toleradas, com eventos adversos leves e pouco frequentes: reações locais como dor e vermelhidão no local da vacina e reações sistêmicas como febre são as mais comuns, geralmente nas primeiras 6 a 24 horas após a aplicação da vacina. Náuseas, cefaleia e mialgia também são reportadas, porém com muito menor frequência. Apesar da Síndrome de Guillain-Barré (SGB) ser raramente reportada em adultos que receberam a vacina inativada, não existem evidências desta relação causal em crianças. Estudo recente observou um risco atribuído de 1 caso de SGB para cada um milhão de indivíduos vacinados. O risco de SGB após a infecção pelo vírus da gripe foi substancialmente maior, de 17 casos para cada um milhão de casos.

RECOMENDAÇÕES PARA A VACINAÇÃO NO BRASIL

Em 2016, o Ministério da Saúde considerou os seguintes grupos prioritários para a vacinação contra influenza: crianças de seis meses a cinco anos, gestantes, puérperas (até 45 dias após o parto), trabalhador de saúde, povos indígenas, indivíduos com 60 anos ou mais de idade, adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas, população privada de liberdade e funcionários do sistema prisional, portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais (doença respiratória, cardíaca, renal, hepática, neurológica; diabetes, obesos, transplantados, imunossupressão, portadores de trissomia).

A Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda a vacinação contra influenza para todas as crianças a partir dos 6 meses de idade.

TRATAMENTO DA INFLUENZA

Em 2015, o Ministério da Saúde indicou o uso do Oseltamivir para o tratamento de influenza:

■ Para todos os pacientes com síndrome gripal que tenham condições e fatores de risco para complicações, inde-

pendentemente da situação vacinal, mesmo em atendimento ambulatorial.

- Para todos os pacientes com SRAG, independente de fator de risco.
- Deve ser prescrito a qualquer momento da suspeita, mesmo se iniciado após 48 horas do início dos sintomas.
- Deve ser iniciado imediatamente após a suspeita clínica, independentemente da coleta de material para exame laboratorial.

SÃO CONSIDERADOS PACIENTES DE RISCO:

- **Grávidas** em qualquer idade gestacional, puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal); - **Adultos** \geq 60 anos; **Crianças** $<$ 5 anos; **População indígena aldeada**; **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; obesidade.

DEFINIÇÕES DE CASO

SÍNDROME GRIPAL (SG):

■ 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 2 anos, considera-se também: febre de início súbito e sintomas respiratórios (tosse, coriza e obstrução nasal), na ausência de outro diagnóstico específico.

SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG):

- Indivíduo de qualquer idade, com SG que apresente dispnéia ou os seguintes sinais de gravidade:
 - Saturação de $SpO_2 < 95\%$ 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, deve-se observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.
- Para indivíduos com SG sem condições e fatores de risco para complicações, 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.

QUIMIOPROFILAXIA DA INFLUENZA

No Brasil, o uso do Oseltamivir para profilaxia 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 9 anos de idade, primovacina-das, 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 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.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza - United States, 1976--2007. *MMWR*. 2010;59:1057-62.
- Alonso WJ, Viboud C, Simonsen L, Hirano EW, Daufenbach LZ, Miller MA. Seasonality of influenza in Brazil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. *Am J Epidemiol*. 2007;15:165:1434-42.
- Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico: Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 13 de 2016. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/11/Boletim-Epidemiol--gico-Influenza-SE13-2016.pdf>
- American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 476-93.
- Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- American Academy of Pediatrics. Recommendations for the prevention and control of influenza in children, 2013-2014. *Pediatrics*. 2013;132:e1089-104.
- Ambrose C, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:81-8.
- Bricks L, Paiva T, Carvalhanas T, et al. Mismatch rate between influenza B strains included in the inactivated influenza vaccine. *Proceeding of the Paediatric Infectious Diseases Meeting*; 2014 May; Dublin, Ireland. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barré Syndrome, Influenza, and Influenza Vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1149-55.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário vacinal 2015: Recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria. Available from: <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/calendario-vacinal2015-2.pdf>



Acesse:

www.rpped.com.br

- ! Versão Português e Inglês
- ! Artigos no prelo e versão final
- ! Ferramenta de busca otimizada
- ! Submissão de artigos
- ! Instruções aos autores

