

Influenza em pediatria

Influenza in pediatrics

Marcelo Comerlato Scotta¹

RESUMO

O vírus Influenza é um dos mais importantes patógenos respiratórios e, apesar do desenvolvimento de imunização e de terapia antiviral específica, persiste causando epidemias e pandemias, com importante morbimortalidade associada. Isto se deve, em grande parte, à capacidade de sofrer constantemente mutações na sua estrutura antigênica, permitindo ao vírus escapar da resposta imune dos seus hospedeiros. No último ano, três cepas virais apresentaram atividade mundialmente: Influenza A(H1N1) pandêmico, Influenza A(H3N2) sazonal e Influenza B. Estes subtipos virais provavelmente circularão no Rio Grande do Sul no inverno de 2013. Os pacientes pediátricos, especialmente lactentes e pré-escolares, são especialmente acometidos, com incidência mais elevada que a maioria dos grupos etários. O vírus Influenza impõe ao pediatra uma série de dificuldades. O quadro clínico é inespecífico, podendo ser causado por vários outros vírus respiratórios. Os testes laboratoriais mais disponíveis, como a imunofluorescência direta, carecem de sensibilidade, não permitindo descartar a infecção. Os fatores de risco para complicações respiratórias, com exceção da presença de doenças crônicas, não são bem estabelecidos, tornando quase todos os pacientes com infecção respiratória potenciais candidatos para a terapia antiviral durante o inverno. Como dificuldade adicional, faltam evidências que confirmem a eficácia da terapia antiviral com inibidores de neuraminidase na redução de complicações graves. Neste contexto, é necessário que o pediatra atue no sentido de incentivar a adesão às campanhas de vacinação, visto que esta é a intervenção de maior impacto na redução da morbimortalidade, e que esteja atento para tratar precocemente pacientes com maior risco para complicações.

Descritores: Vírus da Influenza A, vírus da Influenza B, pediatria.

ABSTRACT

Influenza is one of the most important respiratory pathogens, and it continues to cause epidemics and pandemics with important morbidity and mortality despite the development of specific immunization and treatment. This scenario is primarily explained by the virus's ability to constantly change its antigenic structure, allowing it to escape the host immune response. Over the past year, three viral subtypes showed important activity worldwide: pandemic influenza A (H1N1), seasonal influenza A (H3N2), and influenza B. These viral subtypes are likely to spread in the state of Rio Grande do Sul in winter 2013. Pediatric patients, particularly infants and toddlers, are frequently affected, showing a higher incidence than most other age groups. Influenza viruses pose several challenges to pediatricians. Signs and symptoms are unspecific, similar to those caused by other respiratory viruses. In addition, the laboratory tests available, e.g., direct immunofluorescence, have shown low sensitivity, not allowing to rule out infection. Risk factors for respiratory complications, except for chronic medical conditions, are not well established, and thus almost any patient with respiratory infection can be considered a potential candidate for antiviral treatment in winter. As an additional difficulty, evidence of the effectiveness of antiviral therapy with neuraminidase inhibitors to prevent severe complications is lacking. In this context, it is necessary that pediatricians help improve vaccine adherence, as this is the intervention with the greatest impact in decreasing morbidity and mortality. Furthermore, pediatricians should be aware of the problem and start treatment early in patients at higher risk for complications.

Keywords: Influenza A virus, Influenza B virus, pediatrics.

1. Médico infectologista pediátrico pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Infectologia. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFRGS. Bolsista de Doutorado, FAPERGS. Infectologista pediátrico do Hospital da Criança Santo Antônio e do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar este artigo: Scotta MC. Influenza em pediatria. Bol Cient Pediatr. 2013;02(2):47-52.

Artigo submetido em 25.05.13, aceito em 25.08.13.

O vírus Influenza é um dos mais importantes patógenos respiratórios humanos, causando epidemias praticamente todos os anos e pandemias a cada três ou quatro décadas. Este fato explica-se pela capacidade de constantemente modificar sua estrutura antigênica, permitindo ao vírus escapar da resposta imune humana¹.

Na maioria dos indivíduos, a infecção pelo vírus Influenza tem curso benigno e autolimitado². No entanto, alguns grupos como pacientes nos extremos etários e portadores de patologias que comprometam a função respiratória, neuromuscular ou imunitária apresentam risco aumentado de complicações³.

Entre os vírus respiratórios, o Influenza é o único para o qual dispomos intervenções preventivas (imunizações) e terapêuticas (antivirais). Entretanto, mesmo com os avanços científicos em relação ao diagnóstico, terapia e prevenção, este agente persiste sendo um importante problema de saúde pública^{4,5}.

O agente

O vírus Influenza pertence à família *Orthomyxoviridae*, constituído por envelope com fita única negativa de RNA subdividido em segmentos. Estes segmentos apresentam capacidade de replicação semiautônoma aumentando a capacidade de rearranjos genéticos¹.

O vírus possui três tipos antigênicos (A, B e C) que diferem entre si em várias propriedades biológicas. O tipo antigênico A possui o maior número de hospedeiros animais. Devido ao maior número de hospedeiros, apresenta também maior capacidade de rearranjo genético entre as diferentes cepas, sendo o maior causador de epidemias e o único tipo antigênico capaz de causar pandemias em seres humanos. O tipo B apresenta um número menor de hospedeiros, causando epidemias em menor frequência que o tipo A. O tipo C causa doença essencialmente em seres humanos, com menor importância clínica⁶.

Subdivide-se o vírus Influenza A em subtipos de acordo com os antígenos de superfície Hemaglutinina (HA) e Neuraminidase (NA). O primeiro possui quinze subtipos (H1-H15), e o último nove subtipos (N1-N9). Estes dois antígenos, estão constantemente sofrendo mutações pontuais que são responsáveis pelas pequenas variações antigênicas e epidemias que ocorrem anualmente, o chamado *antigenic drift*. Com periodicidade maior e imprevisível, o vírus A sofre mutações maiores nos antígenos HA ou NA, muitas vezes resultado de rearranjos genéticos com Influenza de origem animal, gerando um vírus de um novo subtipo, o

chamado *antigenic shift*. Esta mutação mais radical pode ocasionar pandemias quando gerar um vírus com capacidade de transmissão entre humanos e houver pouca ou nenhuma imunidade prévia na população, como ocorreu em 2009^{1,6}.

Epidemiologia

Epidemias normalmente ocorrem nos meses de inverno nas regiões temperadas e subtropicais, como o Rio Grande do Sul (RS). Durante uma epidemia ou pandemia, embora até quase 50% da população pediátrica possa ser infectada, a maioria dos pacientes apresenta infecção oligo ou assintomática. A letalidade nunca ultrapassa 0,5%, sendo os óbitos geralmente decorrentes de complicações respiratórias². A vigilância e a notificação das infecções por Influenza em nosso meio é feita através da identificação viral nos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em todas as instituições e nos casos de Síndrome Gripal (SG) nas 59 unidades sentinelas do país com estimativa indireta da incidência populacional através destes dados⁷. Os pacientes pediátricos são particularmente afetados tanto em períodos de sazonalidade quanto em pandemias. Durante a pandemia do vírus Influenza A H1N1 pandêmico de 2009 (Influenza A(H1N1)pdm09), as crianças com idade inferior a 5 anos apresentaram a segunda maior incidência na região sul, com cerca de 10,5 casos/100.000 habitantes⁸. Em 2012, os pacientes com idade inferior a 4 anos apresentaram o maior coeficiente de incidência por este subtipo viral, conforme Figura 1⁷. Apesar da incidência e risco de hospitalização em crianças, este grupo apresenta letalidade menor que idosos e indivíduos portadores de doenças crônicas⁷.

Em relação aos subtipos virais, no último inverno gaúcho, assim como na epidemia no último inverno norte-americano, circularam o Influenza A(H3N2), também conhecido como Influenza Sazonal, o Influenza A(H1N1) pdm09 e o vírus Influenza B^{7,9}. Provavelmente estes três subtipos persistirão sendo responsáveis pelos casos no inverno de 2013 no RS.

Transmissão

A transmissão do vírus Influenza ocorre através de contato próximo, através de gotículas respiratórias produzidas durante a fala, tosse ou espirro do paciente infectado. A taxa de ataque secundário no domicílio é cerca de 25-30%¹⁰.

O período de incubação é curto, entre 1 e 7 dias, com média de 2 dias, podendo ocasionar casos simultâneos no mesmo domicílio¹¹.

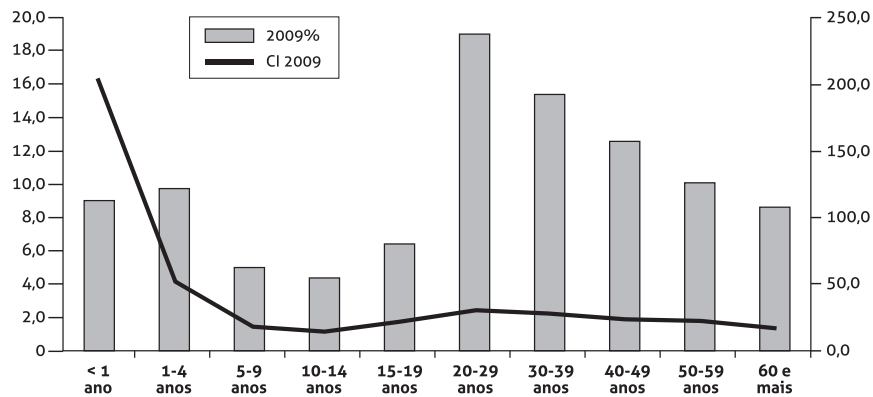


Figura 1 - Proporção e Coeficiente de Incidência (CI) por 100.000 habitantes dos casos confirmados por Influenza A (H1N1) 2009 segundo faixa etária, RS, 2012. Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul

A excreção viral inicia um dia antes do início do quadro clínico e persiste por cerca de 7 dias em adultos e por períodos mais longos em crianças, podendo ultrapassar 14 dias¹¹.

Quadro clínico

Os sinais e sintomas classicamente associados ao vírus Influenza e chamados de SG são febre de início abrupto associada a dor de garganta e/ou tosse, além de coriza, obstrução nasal, hiperemia conjuntival, mal-estar, cefaleia, mialgia e artralgia. Sintomas gastrointestinais como vômitos, diarreia e dor abdominal são mais comuns em crianças. O acometimento sistêmico geralmente não ultrapassa 3 ou 4 dias de duração, enquanto sinais e sintomas de via aérea superior como tosse usualmente persistem por mais de uma semana¹¹.

Em neonatos e lactentes, o quadro clínico pode ser atípico, mimetizando septicemia ou apresentando-se apenas como febre sem sinais de localização¹².

Além da prevalência de casos oligossintomáticos e assintomáticos que não se enquadram na definição de SG, muitos pacientes que se enquadram na síndrome apresentam infecção por outros vírus. Portanto, a definição clínica não apresenta sensibilidade ou especificidade para o diagnóstico de infecção por Influenza^{2,13}.

Complicações

As crianças com maior risco de complicação são as portadoras de patologias crônicas cardiopulmonares,

imunológicas e neuromusculares, apesar de ocorrerem complicações e óbitos em crianças previamente saudáveis. Inúmeros estudos tentam identificar outros fatores de risco para complicações em pacientes pediátricos, porém os achados são inconstantes^{14,15}. A identificação precoce de pacientes com maior risco permite não apenas terapia antiviral precoce mas também terapia de suporte apropriada.

A complicação mais temida da infecção por Influenza é o acometimento das vias aéreas inferiores através de pneumonia viral, com consequente SRAG e insuficiência respiratória. Definimos por SRAG por dispneia ou os seguintes sinais de gravidade: saturação de O₂ < 95% em ar ambiente, sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com idade. Em crianças, observar batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência¹⁶.

Outras complicações incluem otite média aguda, pneumonia bacteriana, miosite, miocardite, pericardite, encefalite, Síndrome de Reye e Síndrome de Guillain-Barré¹⁷.

Diagnóstico laboratorial

A falta de especificidade do quadro clínico aumenta a importância do diagnóstico laboratorial utilizando secreções respiratórias, especialmente em pacientes com maior risco para complicações. A imunofluorescência direta, que detecta antígenos virais, é o exame mais disponível em nosso meio, tem especificidade superior a 90%, mas sensibilidade em torno de 50%¹⁸. Os testes rápidos para Influenza também apresentam como limitação a sensibilidade em torno de

60%, sendo discretamente maior em crianças e em pacientes com Influenza tipo A¹⁹.

O padrão ouro para o diagnóstico é o *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), que amplifica o genoma viral, apresenta sensibilidade de 97,8% e especificidade de 100%. Entretanto, este teste não está disponível na imensa maioria dos serviços de saúde¹⁸.

Tratamento

A terapia antiviral específica para o vírus Influenza no nosso meio consiste nos inibidores de neuraminidase, estando disponíveis no país os fármacos Oseltamivir e Zanamivir. O primeiro é o mais amplamente utilizado, sendo a primeira escolha no Brasil, com posologia de ambos em anexo na Figura 2¹⁶. Recente metanálise sobre o uso de inibidores de neuraminidase em crianças com infecção por Influenza considera haver redução média da duração da doença de 36 horas com início precoce da terapia. Também há redução no risco de otite média aguda em pré-escolares tratados nas primeiras 24 horas após início do quadro

clínico. Contudo, não há evidências até o momento sobre a redução de outras complicações, como pneumonia viral e insuficiência respiratória, razão pela qual a maioria dos médicos prescreve o medicamento. A mesma metanálise constatou aumento da incidência de vômito com o uso do Oseltamivir com número necessário para causar dano de 17 pacientes, intervalo de confiança (IC) de 95% de 10 a 34 pacientes⁴.

O medicamento é fornecido mediante prescrição médica gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde e as indicações de terapia recomendadas pelo Ministério da Saúde para crianças são idade inferior a 2 anos, pneumopatia (incluindo asma), cardiopatias, hepatopatias, nefropatias, neuropatias com comprometimento da função respiratória ou maior risco de aspiração, imunossupressão, distúrbios hematológicos, doenças onco-hematológicas, população indígenas e indivíduos menor de 19 anos em uso contínuo de ácido acetil-salicílico. Não deve-se aguardar a confirmação laboratorial para iniciar o tratamento¹⁶.

Em crianças que não se enquadrem nos critérios acima, deve ser considerado o uso de antivirais apenas excepcionalmente quando o paciente tiver menos de 48 horas após início do quadro clínico¹⁶.

Profilaxia

As principais formas de profilaxia são a quimioprofilaxia com inibidores de NA e através da imunização.

A mesma metanálise citada acima também examinou a eficácia da quimioprofilaxia com antivirais. O uso de Oseltamivir ou Zanamivir resultou em uma redução absoluta de 8% de desenvolver infecção por Influenza após a introdução de um caso no domicílio (Diferença de Risco -0,08, intervalo de confiança de 95% entre -0,12 a -0,05, $p < 0,001$), redução classificada pelo autor como modesta e embasada em fracas evidências⁴. A quimioprofilaxia é recomendada pelo Ministério da Saúde em profissionais de saúde expostos a secreções de indivíduos com suspeita ou confirmação diagnóstica, para controle de surtos em comunidades fechadas e em indivíduos com fatores de risco para complicações com exposição há menos de 48 horas, não vacinados ou com esquema completo há menos de duas semanas, devendo-se considerar a possibilidade de resposta vacinal inadequada em imunossuprimidos¹⁶. O modo de utilização está na Figura 3.

A imunização ativa constitui principal forma de profilaxia. A vacina em 2013 é trivalente, contendo as cepas A/California/7/2009 (H1N1), A/Victoria/361/2011 (H3N2) e

Droga	Faixa etária		Tratamento
Fosfato de oseltamivir (Tamiflu®)	Adulto		75 mg, 12/12 h, 5 dias
	Criança maior de 1 ano de idade	≤ 15 kg	30 mg, 12/12 h, 5 dias
		> 15 kg a 23 kg	45 mg, 12/12 h, 5 dias
		> 23 kg a 40 kg	60 mg, 12/12 h, 5 dias
		> 40 kg	75 mg, 12/12 h, 5 dias
	Criança menor de 1 ano de idade	< 3 meses	12 mg, 12/12 h, 5 dias
		3 a 5 meses	20 mg, 12/12 h, 5 dias
		6 a 11 meses	25 mg, 12/12 h, 5 dias
Zanamivir (Relenza®)	Adulto		10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12 h, 5 dias
	Criança	≥ 7 anos	10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12 h, 5 dias

Figura 2 - Esquema para uso terapêutico de Oseltamivir e Zanamivir

Droga	Faixa etária		Tratamento
Fosfato de oseltamivir (Tamiflu®)	Adulto		75 mg/dia, 10 dias
	Criança maior de 1 ano de idade	≤ 15 kg	30 mg/dia, 10 dias
		> 15 kg a 23 kg	45 mg/dia, 10 dias
		> 23 kg a 40 kg	60 mg/dia, 10 dias
		> 40 kg	75 mg/dia, 10 dias
	Criança menor de 1 ano de idade*	< 3 meses	Sob juízo clínico
		3 a 5 meses	20 mg, 24/24 h, 10 dias
		6 a 11 meses	20 mg, 24/24 h, 10 dias
Zanamivir (Relenza®)	Adulto		10 mg: duas inalações de 5 mg, 24/24 h, 10 dias
	Criança	≥ 5 anos	10 mg: duas inalações de 5 mg uma vez ao dia

Figura 3 - Quimioprofilaxia: posologia e administração

B/Wisconsin/1/2010 (Yamagata), as quais predominaram nas estações anteriores. A vacina é constituída por vírus inativados e fragmentados. Se idade inferior a 9 anos, esta deve ser feita em duas doses com 30 dias ou mais de intervalo, no primeiro ano que for realizado, com recomendação de dose única nos reforços posteriores. Nos demais indivíduos, a vacinação é feita em dose única. A vacina é distribuída gratuitamente em 2013 para crianças com idade entre 6 meses e 2 anos, portadores de comorbidades, gestantes, puérperas, idosos (idade > 60 anos), indígenas, profissionais de saúde e população prisional²⁰.

A detecção de anticorpos protetores normalmente ocorre 2 a 3 semanas após a dose, com pico entre 4 a 6 semanas e duração de 6 a 12 meses. Em crianças a imunogenicidade é menor do que em adultos, com 30 a 90% de soroconversão após esquema completo, sendo este percentual diretamente proporcional à idade e menor se vacina sem adjuvante. A vacina é contraindicada se idade inferior a 6 meses e história de anafilaxia ou alergia grave ao ovo de galinha ou qualquer componente da vacina²⁰.

Metanálise realizada por Manzoli et al. revisou outras 15 metanálises avaliando eficácia e segurança das vacinas contra o vírus Influenza em todas as faixas etárias, identificou que faltam ainda estudos randomizados avaliando eficácia clínica, sendo a maioria estudos baseados em resposta sorológica. A eficácia vacinal situa-se em torno de 70 a 80%. Em menores de 2 anos praticamente não existem estudos, inclusive avaliando imunogenicidade. Em relação à segurança, efeitos leves locais e sistêmicos são comuns, mas não há evidência de relação com Síndrome de Guillain-Barré, que foi associada previamente à vacina contra outra cepa de Influenza A(H1N1) em 1976. Os relatos de outros eventos adversos sérios são de baixa qualidade e pouca padronização de definições, não sendo possível estabelecer relação causal⁵.

Conclusão

Apesar do número de estudos sobre o tema, o vírus Influenza persiste sendo um importante problema de saúde pública. Neste contexto, é muito importante que o pediatra seja um incentivador da adesão à vacinação, enfatizando para os pais ou responsáveis sobre o benefício de realizá-la e esclarecendo os aspectos relacionados à segurança vacinal, como a impossibilidade de causar doença por ser constituída de vírus inativados, por exemplo. Além disso, estar atento para identificar precocemente os pacientes com maior risco de complicações e instituir as medidas terapêuticas necessárias.

Referências

- Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325(5937):197-201.
- Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*. 2010;375(9720):1100-8.
- Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med*. 2010;362(1):45-55.
- Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002744.
- Manzoli L, Ioannidis JP, Flacco ME, De Vito C, Villari P. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(7):851-62.
- Kuszevski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2000;54(4):188-95.
- Secretaria Estadual da Saúde/RS. Influenza no Rio Grande do Sul em 2012. Boletim Epidemiológico com análise de Influenza no RS em 2012. 2012.

8. Oliveira W, Carmo E, Penna G, Kuchenbecker R, Santos H, Araujo W, et al. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2009;14(42).
9. Centers for Disease Control and Prevention. A weekly Influenza surveillance report prepared by Influenza Division. *FluView*. 2013.
10. Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med*. 2009;361(27):2619-27.
11. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2507-17.
12. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr infect dis*. 1984;3(3):218-21.
13. de Ona Navarro M, Melon Garcia S, Alvarez-Arguelles M, Fernandez-Verdugo A, Boga Riveiro JA. Infection by rhinovirus: similarity of clinical signs included in the case definition of influenza IAn/H1N1. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(7):367-70.
14. Sachedina N, Donaldson LJ. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet*. 2010;376(9755):1846-52.
15. Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, et al. Deaths associated with pandemic (H1N1) 2009 among children, Japan, 2009-2010. *Emerg infect dis*. 2011;17(11):1993-2000.
16. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de tratamento de influenza 2013. Ministério da Saúde - Brasil. 2013.
17. Punpanich W, Chotpitayasunondh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2012;16(10):e714-23.
18. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2009;45(3):191-5.
19. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):500-11.
20. Secretaria de Vigilância em Saúde. Campanha nacional de vacinação contra Influenza 2013. Ministério da Saúde - Brasil. 2013.

Correspondência:
Marcelo Comerlato Scotta
E-mail: mcscotta@yahoo.com.br