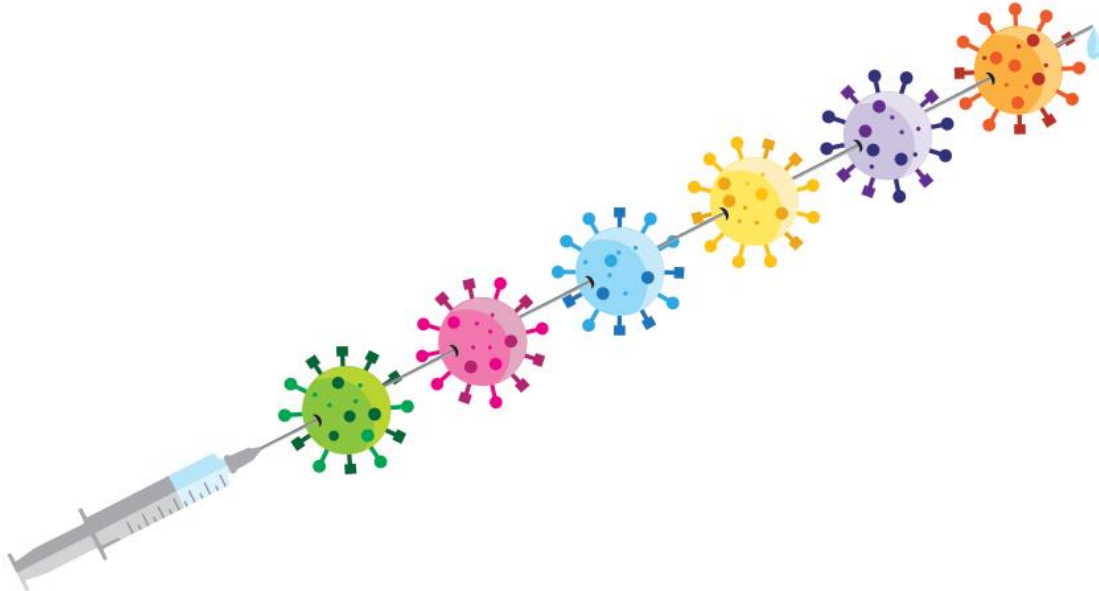


INFLUENZA (GRIPE)

Autor: Dr. Julival Ribeiro - HBDF

Revisão: Dra. Nancy Bellei - DIP/UNIFESP



Abril de 2018

Considerações iniciais

As epidemias de gripe sazonal causam de 3 a 5 milhões de casos graves e de 300.000 a 500.000 mortes por ano, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Somente os Estados Unidos respondem por 140.000 a 710.000 hospitalizações relacionadas à gripe e 12.000 a 56.000 mortes por ano, com maior impacto entre os jovens, idosos e pessoas com comorbidades.

Além dos efeitos no sistema de saúde, a gripe sazonal tem um alto custo para a economia dos países onde ocorrem as epidemias, devido ao absentismo no trabalho e na escola.

O agente etiológico é o *Myxovirus influenzae*, ou vírus da gripe. Este se subdivide nos tipos A, B e C, sendo que apenas os vírus do tipo A e B apresentam relevância clínica em humanos. Influenza A e B estão associadas com a Influenza sazonal e com muitos surtos e epidemias respiratórias; a Influenza tipo B, porém, não tem causado pandemias. Influenza C é relativamente rara e usualmente não causa surtos ou epidemias. O vírus da Influenza D foi detectado no gado e em suínos; em relação a esse vírus, não se sabe se infecta ou causa doenças nas pessoas.

Os vírus Influenza A apresentam maior variabilidade, sendo divididos em subtipos, de acordo com as diferenças de suas glicoproteínas de superfície, denominadas hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Em relação às mutações antigênicas maiores (shift), há trocas de moléculas na Hemaglutinina (HA) e na Neuraminidase (NA), causadas por rearranjo de segmentos gênicos. Essa alteração maior leva ao surgimento de um novo subtipo da Influenza A, que pode resultar em pandemia, devido à população não estar imune. Em relação às mutações antigênicas menores (drift), são causadas por mutações gênicas pontuais, no mesmo subtipo da Influenza A e podem resultar em epidemia devido à evasão imune na população acometida. Essas pequenas mutações ocorrem em ciclos aproximadamente anuais, e os anticorpos formados contra as cepas anteriores podem não responder adequadamente contra as cepas novas do vírus; faz-se, por isso, necessária uma nova composição da vacinação anual.

Atualmente, são conhecidos 18 subtipos de HA e 11 subtipos de NA. Historicamente, três subtipos de HA (H1, H2 e H3) adquiriram a habilidade de serem transmitidos eficientemente entre humanos. Outros subtipos, todavia, como H5, H6, H7 e H9, ocasionalmente, acometem humanos e são considerados possíveis ameaças para uma futura pandemia. A combinação entre a hemaglutinina (H) e neuraminidase (N) é que dá o nome do subtipo (H1N1, H1N2), e assim sucessivamente.

Em 22 de março de 2018, a Holanda apontou um novo subtipo da Influenza A – o subtipo A H1N2 –, cujo vírus, provavelmente, resultou de um evento de recombinação entre os vírus da Influenza sazonal humana A (H1N1) pdm09 e Influenza A (H3N2). O subtipo H1N2 foi isolado de uma criança, com menos de dois anos de idade, que não necessitou de hospitalização e se recuperou totalmente. Ela não viajou ao exterior, não foi vacinada nem usou antivirais contra Influenza, não apresentou doença de base. Acredita-se em que esse vírus recombinante A (H1N2) representa um risco para a saúde, do mesmo modo como outros vírus da gripe sazonal. Investigações posteriores não detectaram nenhum caso que se somasse ao caso índice.

O vírus Influenza do tipo B foi isolado, pela primeira vez, em 1940. As mutações ocorrem lentamente e não têm um reservatório animal, ao contrário do vírus da Influenza tipo A, que apresenta grandes variações genéticas e com maior frequência. Os vírus Influenza de tipo B não são divididos em subtipos, mas duas linhagens geneticamente distintas coexistem, com variações significativas dos genes que codificam a hemaglutinina: a linhagem Victoria, representada pelo vírus B/Victoria/2/87, e a linhagem Yamagata, B/Yamagata/16/88. As divergências antigênicas entre as duas linhagens do vírus da influenza B são importantes, haja vista que a imunidade de uma linhagem B não confere proteção à outra linhagem B. Dependendo da linhagem B incluída na fabricação da vacina, esta pode oferecer proteção ou não. Às vezes, torna-se difícil prever qual das duas linhagens do vírus B circulará na próxima temporada da gripe, o que pode acarretar falta de imunidade pela vacina. Por essa razão, são disponibilizadas vacinas quadrivalentes, que contêm duas cepas A, H1N1 e H3N2, e dois tipos de linhagem B.

Segundo o CDC/EUA, não é possível prever o comportamento da gripe a cada ano, no que tange ao momento em que ela se dissemina, em relação à gravidade e à duração da estação, que pode variar de um ano para o outro, mesmo dentro de regiões de um mesmo país. O impacto das epidemias de Influenza é reflexo da interação entre a variação antigênica viral, o nível de proteção da população para as cepas circulantes e o grau de virulência dos vírus. Não é possível se predizer qual vírus da Influenza, tipo A ou B, prevalecerá durante o período sazonal da gripe. Vale ressaltar que a umidade relativa do ar (quantidade de vapor de água na atmosfera) desempenha um papel importante na transmissão do vírus da Influenza (menor umidade relativa e clima mais seco, maior transmissão do vírus), e a persistência do vírus em gotículas suspensas no ar se torna tanto mais eficiente quanto mais baixa a temperatura.

Todo ano, no Brasil, ocorre uma epidemia de gripe sazonal, geralmente entre abril e outubro, sobretudo nos estados onde as condições climáticas são mais definidas.

Dados de Influenza no Brasil, até Semana Epidemiológica (SE) – registrados pelo Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-GRIPE), do Ministério da Saúde e publicados em 07/01/2018 – apontam os seguintes resultados em relação ao Perfil Epidemiológico dos casos e óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG): foram notificados 22.499 casos e 3.277 óbitos por SRAG, o que corresponde a 14,6% (3.277/22.499) do total de casos); do total de óbitos notificados, 498 (15,2%) foram confirmados para vírus Influenza, sendo 12 (2,4%) decorrentes de Influenza A (H1N1)pdm09, 55 (11,0%) Influenza A não subtipado, 154 (30,9%) por Influenza B, e 277 (55,6%), influenza A (H3N2). Saliencia-se que houve circulação de outros vírus, tais como rinovírus, adenovírus, Parainfluenza, vírus sincicial respiratório. Em relação ao total de óbitos por Influenza no Brasil, no ano de 2017, houve predomínio do subtipo da Influenza A.

O último boletim do Ministério da Saúde sobre a situação da gripe no Brasil aponta que, até 24 de Março de 2018, foram registrados 161 casos de gripe pelo vírus influenza, que evoluíram para Síndrome Respiratória Aguda Grave em todo o país, com predomínio do vírus A H1N1pdm2009; dos 25 óbitos confirmados, entretanto, a maioria foi pelo vírus AH3N2. Em relação à síndrome gripal, entre pacientes não hospitalizados, o vírus influenza B tem predominado. Na região Norte, predomina Influenza B; na região Nordeste e Centro-Oeste, o Influenza AH1N1pdm09; nas regiões Sul e Sudeste, que apresentam a maior circulação de vírus Influenza no momento, circula mais frequentemente o vírus AH3N2.

A predominância do vírus H3N2 atualmente, no país, chama a atenção; não há, todavia, informação oficial de que esse vírus tenha sofrido mutação.

Situação Internacional

Na Austrália, segundo dados publicados, a temporada de gripe de 2017 foi a maior desde o ano pandêmico de 2009, com mais de 240.000 casos.

Mais pessoas tiveram gripe, porém a infecção não foi mais grave do que nas temporadas anteriores.

O vírus da gripe mais comum nesta temporada foi a gripe A (H3N2), particularmente nos idosos, por serem mais suscetíveis a essa cepa de vírus.

Houve um maior número de mortes neste ano, o que é consistente com o alto número de casos na comunidade.

A eficácia estimada foi maior em relação à influenza A (H1N1) pdm09 (VE = 50%; IC 95%: 8,74) e B (VE = 57%; IC 95%: 41,69) do que em relação à gripe A (H3N2) (VE = 10%; IC 95%: - 16,31). A eficácia estimada da vacina contra a gripe sazonal de 2017 foi baixa para a gripe A (H3N2) e foi o vírus mais comum em circulação ao longo da temporada. A eficácia estimada para outros vírus que circularam foi moderada. Há duas razões para isso: em primeiro lugar, a vacina produziu uma resposta imune menor nos idosos, o que já era esperado; em segundo lugar, ocorreram alterações antigênicas no vírus da gripe A (H3N2) durante o ano de 2017 e a proteção vacinal foi menor em toda a comunidade para essa cepa.

Estados Unidos - Desde o início do inverno nos Estados Unidos, em novembro de 2017, uma epidemia da gripe vem ocorrendo em praticamente todo o país. Os vírus que estão circulando são a influenza A (H1N1)pdm09, Influenza B e Influenza A (H3N2). O vírus Influenza A (H3N2) está circulando nos EUA e causou mais de 60 mil casos de gripe. A epidemia está sendo considerada a mais grave desde a pandemia pelo vírus da Influenza H1N1 2009, e crianças e idosos são os mais acometidos. A proporção de óbitos atribuídos à pneumonia e Influenza excedeu limiar, de acordo com o Centro Nacional de Saúde Estatística dos EUA.

Informação do CDC /EUA, no início de fevereiro de 2018, mostrou que a vacina contra a gripe reduziu o risco em se adquirir a gripe em torno de 36%. A eficácia da vacina contra os vírus H3N2 foi de 25%; contra H1N1 67% e contra vírus B foi de 42%.

Europa – Segundo O Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças, a temporada atual de Influenza aparenta ser particularmente grave, devido à cepa circulante A (H3N2). Esta é a mesma cepa da antiga epidemia conhecida como “Gripe Hong Kong”, ocorrida em 1967. A atividade da Influenza tem-se mostrado muita agressiva neste último inverno, no hemisfério norte, particularmente em países como França, Grécia, Espanha e Reino Unido.

Reino Unido – O relatório da gripe do Reino Unido mostra que H3N2 é o principal vírus que está sendo detectado, mas as admissões em Unidades de Terapia Intensiva mostram que Influenza B também está tendo um grande impacto em todas as faixas etárias, especialmente nas crianças.

É importante salientar que os sintomas causados pelo vírus da Influenza H3N2 são os mesmos de qualquer gripe. O que muda é a complicação, principalmente em crianças e idosos, nos quais a pneumonia se associa com mais frequência.

Alguns estudos incluindo pacientes hospitalizados – infectados com Influenza A H1N1pdm09 ou A (H3N2) – mostraram maior taxa de complicações e óbito por H3N2 em indivíduos de faixa etária mais elevada (>49 anos), comparados à população mais jovem; além disso, as alterações laboratoriais – como a carga viral, alterações da PCR (proteína c reativa) – são mais relevantes. A associação com a pneumonia bacteriana e a apresentação de pneumonia lobar após 5 dias da doença costumam também ser mais frequentes, particularmente nos indivíduos mais velhos, com comorbidades respiratórias e cardiovasculares. Como o vírus H3N2 complica mais entre os pacientes mais idosos, e estes tendem a apresentar febre menos elevada e sintomas de doenças crônicas pré-existentes, o diagnóstico de Influenza é mais tardio, e a mortalidade nestes casos é mais elevada. Classicamente, a mortalidade por H3N2 é elevada dentre pacientes idosos, seja pela pneumonia, seja por complicações da doença de base.

Como essa faixa etária tem uma proteção subótima com a atual vacina, a atenção especial aos primeiros sinais e sintomas é mandatória.

O que explica a baixa eficácia H3N2 da vacina da gripe para o subtipo da Influenza H3N2?

Vem-se observando menor proteção da vacina da Influenza contra o vírus A (H3N2), em relação ao vírus A (H1N1) pdm09 e vírus da Influenza B, por vários anos. Embora não haja evidência definitiva em relação às mutações antigênicas menores (drift) nos vírus da Influenza A (H3N2) que estão circulando nessa temporada da gripe, sabe-se que os vírus A H3N2 mais recentes, como o A H3N2 Hong Kong e seus “descendentes” têm apresentado razoável dificuldade para a produção de vacina. Além disso, caracterizar antigenicidade do vírus A (H3N2) circulante recentemente é um desafio, pois muitos dos vírus A (H3N2) não podem ser caracterizados por ensaios de inibição da hemaglutinação, sendo necessárias técnicas adicionais de neutralização para avaliar características antigênicas. É muito importante, portanto, determinar a relação existente entre as cepas circulantes estudadas numa temporada da gripe e sua analogia com as cepas vacinais no mesmo período, recomendadas pela OMS.

Múltiplos fatores podem estar contribuindo em relação à eficácia da vacina nessa temporada, contra o vírus A (H3N2), segundo o CDC /EUA. As respostas imunes à vacinação diferem de acordo com a idade, infecção prévia ou história de vacinação e podem afetar a proteção da vacina; a eficácia da vacina contra o vírus A (H3N2) é maior entre crianças menores e proporciona uma melhor proteção nessa faixa etária.

A produção de vacinas contra a Influenza, utilizando ovos embrionados, não mudou muito desde a década de 1950. Novas técnicas vêm sendo usadas com o objetivo de aperfeiçoar a produção de vacinas contra o vírus; tem sido comum a técnica de cultivo de células animais, no emprego da engenharia

genética. Na produção da vacina da gripe em ovos embrionados de galinha, ocorrem mutações adaptativas nas glicoproteínas envoltas na membrana lipídica do envelope viral (espículas), que exibem as principais propriedades antigênicas dos vírus da gripe (o hospedeiro desenvolve anticorpos protetores específicos para aqueles antígenos-alvo), sobretudo na proteína de superfície: a hemaglutinina.

Segundo estudo publicado, uma mutação adaptativa na hemaglutinina, no vírus da Influenza H3N2, ocorreu durante o processo de fabricação em ovos embrionados, que alterou a sua antigenicidade. Segundo estudo, “Os pesquisadores descobriram que os anticorpos produzidos após a vacinação, com a receita recomendada para a temporada de 2016-2017, quando obtidos de furões e seres humanos imunizados, neutralizavam muito mal os vírus H3N2 que circularam no ano passado” e “Os vírus H3N2 atuais não replicam bem em ovos de galinha, sendo muito difícil cultivar esses vírus em ovos sem mutações”.

De acordo com estudo, a cepa do vírus H3N2, com uma proteína da camada externa diferente, surgiu durante a temporada de gripe de 2014-2015, e este subtipo H3N2 (A H3N2 Hong Kong e seus “descendentes”) continua predominante até hoje.

Quando, no entanto, uma versão da vacina de 2016-2017, produzida por outra técnica (celular e não ovo embrionado), foi administrada em furões e seres humanos, os anticorpos produzidos conseguiram reconhecer e neutralizar efetivamente o novo vírus H3N2.

Segundo o CDC /EUA, são necessários estudos adicionais para avaliar se a eficácia da vacina contra os vírus circulantes de A (H3N2) varia de acordo com o tipo de vacina, incluindo comparações entre vacinas à base de ovo e por outra técnica (cultura em célula animais). O FDA também fará estudos para analisar por que a vacina contra a gripe na temporada 2017/2018 foi apenas 25% efetiva contra o H3N2.

Apesar da baixa cobertura, alguma proteção contra o vírus H3N2 é melhor do que nenhuma, e outros componentes da vacina, como o H1N1 e a Influenza B, provavelmente forneçam excelente proteção. Estudo publicado no JAMA (2015) avaliou hospitalizações por pneumonia comunitária dentre pacientes adultos e crianças. A ocorrência de pneumonia associada a influenza (teste positivo) foi significativamente maior no grupo não vacinado quando comparada ao grupo que reportava vacinação anterior.

Sabemos que a Gripe é doença sazonal que ocorre principalmente no inverno, sendo assim a OMS analisa os dados recolhidos pelos centros colaboradores e recomenda as estirpes a serem incluídas na produção de vacinas. Os dados são passados para as companhias fabricantes de vacinas, com 6 meses de antecedência; no hemisfério Norte, o resultado é entregue no mês de fevereiro, enquanto, no sul, é entregue no mês de setembro. É importante identificar quais vírus circulam no mundo durante cada estação, além de realizar a detecção precoce de variantes que acometem a população, para permitir uma seleção correta das cepas a serem incluídas, capazes de fornecer adequada proteção contra a gripe sazonal.

Eficácia da vacinação - Quando existe coincidência entre as variantes da influenza em circulação na comunidade e aquelas contidas na vacina, a imunização previne a gripe em até 90% dos indivíduos.

A vacinação anual contra influenza continua a ser a medida mais importante para prevenir a gripe e suas complicações. Embora, em alguns casos, a vacinação contra a gripe não possa impedir um indivíduo de desenvolver a doença, pode reduzir a gravidade e/ou a duração da doença e prevenir complicações graves adicionais, além de proporcionar impacto indireto na diminuição do absenteísmo no trabalho, nas escolas, nos gastos com o sistema de saúde e, sobretudo, evitar complicações secundárias e mortes.

Como descrito acima, no hemisfério Norte, houve um aumento do número de casos graves de Influenza, mais complicações secundárias – sobretudo pneumonias –, internações e mortes. Observou-se também que foram acometidas mais pessoas nos extremos da idade e pessoas portadoras de doenças crônicas.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, do total de óbitos notificados, 498 (15,2%) foram confirmados para vírus Influenza, sendo 12 (2,4%) decorrentes de influenza A (H1N1)pdm09, 55 (11,0%) influenza A não subtipado, 154 (30,9%) de Influenza B e 277 (55,6%) de Influenza A (H3N2). A predominância do vírus H3N2 no ano passado, no país, chama a atenção, porém não há informação oficial de que o vírus influenza A (H3N2) tenha sofrido mutação.

Perspectivas – Está sendo pesquisada uma vacina universal para Influenza, uma vacina que poderia proteger, de forma duradoura, todas as faixas etárias contra múltiplas linhagens de gripe, inclusive aquelas que podem causar uma pandemia; entretanto, segundo pesquisadores, muitos obstáculos ainda deverão ser ultrapassados.

Tratamento e Resistência antiviral de vírus da gripe

Durante as estações de gripe com maior gravidade, os medicamentos antivirais da gripe são considerados uma terapia adjuvante.

Dois medicamentos antivirais inibidores de neuraminidase são aprovados e recomendados para uso no Brasil, durante a temporada de gripe 2018-19: oseltamivir oral e zanamivir inalatório.

A recomendação para o uso de inibidores da neuraminidase na influenza, com a finalidade de reduzir a duração da doença e as complicações secundárias graves, é baseada em estudos científicos de alta qualidade. O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível para pacientes com influenza confirmada, ou suspeita dela, que tenham doença grave e comorbidades ou que necessitem de hospitalização; também os não-hospitalizados, mas que correm alto risco de desenvolver graves complicações de gripe, devem ser tratados. O benefício clínico do tratamento antiviral é maior quando o tratamento começa dentro de 48 horas após o início dos sintomas; no entanto, o tratamento antiviral iniciado após 48 horas do início da doença pode ser benéfico para alguns pacientes.

A maioria dos vírus da gripe que estão recentemente circulando são suscetíveis aos medicamentos antivirais do inibidor da neuraminidase; casos raros e esporádicos de resistência do vírus da influenza, todavia, foram detectados em todo o mundo, em geral em uso prolongado em pacientes imunodeprimidos.

Anualmente no CDC/ EUA, um grande número de amostras de influenza coletadas nos diferentes centros sentinelas e de pacientes hospitalizados, são avaliadas quanto à resistência aos antivirais atualmente utilizados: oseltamivir, zanamivir e peramivir, todos estes inibidores da neuraminidase. Das 1.666 amostras de 2017 testadas foram divulgados os seguintes resultados: dos 376 vírus Influenza A (H1N1)pdm09 testados quatro (1,1%) só eram sensíveis a zanamivir devido à mutação H275Y, o marcador de resistência a oseltamivir na NA. Todos os 903 vírus da gripe A (H3N2) testados quanto à susceptibilidade ao oseltamivir e ao zanamivir foram suscetíveis a ambos os medicamentos e parte deles (638) também susceptíveis ao peramivir. Todas as 387 cepas de influenza B foram sensíveis aos três antivirais.

Perguntas e respostas

1. O que é Influenza?

Resposta: Influenza, ou gripe, é uma infecção viral aguda do trato respiratório, comunitária, com distribuição global e elevada transmissibilidade.

2. Quais os vírus que causam Influenza?

Resposta: O agente etiológico da gripe é o *Myxovirus influenzae*, também denominado vírus Influenza.

3. Quais os reservatórios dos vírus Influenza A, B e C?

Resposta: Os vírus da Influenza A estão presentes na natureza, em diversas espécies, incluindo humanos, aves, suínos, cavalos, focas e baleias.

Os vírus Influenza B e C têm como reservatório somente seres humanos, exceto focas, que podem também se infectar por influenza B

4. Como ocorre a transmissão da Influenza?

Resposta: A transmissão ocorre por contato direto (pessoa-pessoa) ou através de superfícies ou objetos contaminados (indireta). A transmissão direta ocorre pela via respiratória, por meio de gotículas (> 5 micras de diâmetro) ou aerossóis expelidas durante o ato de espirrar, tossir ou falar de indivíduo infectado. A pessoa com Influenza pode transmitir o vírus a outras pessoas até aproximadamente 1 metro e meio de distância. Essa disseminação ocorre mais facilmente em ambientes fechados, sobretudo no inverno, quando as pessoas ficam, por mais tempo, juntas.

Transmissão indireta - uma pessoa pode adquirir Influenza ao tocar, com as mãos, uma superfície ou um objeto contaminado com o vírus da Influenza e, em seguida, tocar os olhos, boca ou nariz. Estudos têm demonstrado que o vírus da Influenza pode sobreviver por 24 a 48 horas em superfícies, como

mesas de cafeterias, livros, superfícies rígidas, teclado de computador, maçanetas e mesas de escritório. Embora o potencial de transmissão relevante seja questionável, outros vírus respiratórios que também circulam no período, potencialmente também contaminam superfícies, por isso lavar as mãos com frequência ajuda você a reduzir as chances de contaminar-se a partir desses objetos e superfícies.

5. Quais as medidas para reduzir a transmissão da Influenza?

Resposta: Vacinar anualmente.

- Boas práticas de Higiene: Higienização das mãos com água e sabão ou usar álcool-gel a 70%.
- Evitar manipular lenços ou objetos usados por uma pessoa doente.
- Utilizar lenço descartável ao espirrar, tossir ou falar, e jogar o lenço no lixo após o uso.
- Pessoas doentes devem permanecer em casa, evitando ir ao trabalho ou à escola.

Se você não tiver lenços de papel, use o cotovelo ao tossir ou espirrar e, em seguida, lave as mãos.

Caso seja necessário ir a uma Unidade de Saúde, comunique que está gripado e solicite uma máscara cirúrgica para evitar a transmissão para outras pessoas.

6. Qual o período de incubação da Influenza?

Resposta: 1 a 4 dias. Um único indivíduo infectado pode transmitir a doença para um grande número de pessoas suscetíveis.

7. Qual o período de transmissibilidade?

Resposta: 1 dia antes do início dos sintomas e até 7 dias após o início dos sintomas; entretanto, os indivíduos afebris há mais de 24 horas não apresentam mais um risco importante de transmissão na comunidade. Esse período depende da idade e de doenças que a pessoa possua. Em crianças e em pacientes imunossuprimidos, esse período pode ser mais prolongado. No ambiente hospitalar, todavia, deve-se manter o isolamento, ainda que não haja febre, até que pacientes não apresentem mais sintomas respiratórios.

8. Qual a diferença entre Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave?

Resposta: Síndrome gripal: Na ausência de outro diagnóstico específico, considerar o paciente com febre, de início súbito, acompanhada de tosse ou dor de garganta e, pelo menos, um dos sintomas: mialgia, cefaleia ou artralgia.

SRAG – indivíduo de qualquer idade, com internação hospitalar, por doença respiratória aguda grave caracterizada por febre, tosse e dispneia, acompanhada ou não dos seguintes sintomas: aumento da frequência

respiratória de acordo com a idade, hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente; em crianças, além dos itens acima, observar também: batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência. Também são considerados pacientes com SRAG aqueles que apresentam síndrome gripal e exacerbação da doença de base.

A dificuldade para respirar pode ser um sinal importante para a doença, assim como a presença de hipoxemia, desidratação, sonolência e a persistência da febre por mais de 72h.

9. Há alguma diferença entre a gripe sazonal (gripe comum) e a gripe causada pelo H1N1 e H3N2?

Resposta: Não. Os quadros clínicos são os mesmos. Entretanto, a infecção grave, com necessidade de internação ou com complicações fatais, é significativamente maior nas infecções causadas pela Influenza A (H1N1) em populações pouco experimentadas pelo vírus. Atualmente, devido ao aumento da circulação do vírus da Influenza H3N2, vêm-se observando casos graves sobretudo em idosos e crianças.

As situações reconhecidamente de risco para o desenvolvimento de formas graves e de óbito da Influenza são: gestação, idade menor do que 2 anos ou maior que 60 anos e presença de comorbidades, como doença pulmonar crônica, cardiopatias (insuficiência cardíaca crônica), doença metabólica crônica (obesidade mórbida, diabetes), imunodeficiências, insuficiência renal crônica, entre outras.

10. Quais as complicações mais frequentes da Influenza?

Resposta: Pneumonias bacterianas secundárias, pneumonia viral primária, miosite, miocardite, pericardite, síndrome de Guillain-Barré, encefalite e mielite transversa.

11. Como fazer o diagnóstico laboratorial?

Resposta: De forma geral, a amostra preferencial para o diagnóstico laboratorial é a secreção da nasofaringe, colhida, de preferência, nos primeiros três dias do aparecimento dos sinais e sintomas. Seguir a técnica recomendada pelo Laboratório.

12. Como é feito o tratamento da Influenza?

Resposta: O antiviral Oseltamivir, quando indicado, deve ser utilizado preferencialmente nas primeiras 48 horas, o que aumenta sua eficácia. Em pacientes hospitalizados, os estudos mostraram algum benefício na redução da mortalidade, quando iniciado o tratamento até 96 horas. Portanto, deve-se iniciar o tratamento, mesmo sem o resultado do exame para detectar vírus da Influenza. Atentar para as interações medicamentosas, as contraindicações e os efeitos colaterais.

13. Quem deve tomar a vacina?

Todas as pessoas deveriam vacinar-se, exceto crianças abaixo de seis meses. Não existe nenhuma contraindicação a pessoas saudáveis. Fora do grupo de risco, fazer uso da vacina. Todas as crianças abaixo de nove anos de idade, que estejam tomando a vacina para Influenza pela primeira vez, devem receber duas doses, com um mês de intervalo.

14. Quem é considerado grupo de risco para receber a vacinação oferecida pelos Serviços Públicos de Saúde?

Resposta: Crianças de 6 meses a 5 anos, gestantes, puérperas, trabalhador de saúde, povos indígenas, indivíduos com 60 anos ou mais de idade, adolescentes e jovens de 12 a 21 anos sob medidas socioeducativas, população privada de liberdade, funcionários do sistema prisional, pessoas portadoras de doenças crônicas, pacientes imunossuprimidos ou que estejam fazendo uso de medicações imunodepressoras. Também crianças e adolescentes dos 6 meses aos 18 anos, que estejam recebendo terapia prolongada com aspirina e, portanto, estejam sob risco de desenvolver Síndrome de Reye, após adquirir a Influenza. Neste ano, o Ministério da Saúde ampliará a vacinação para os professores.

Análise publicada em março de 2018 demonstrou que uso de vacina para gripe reduziu o risco de morte de qualquer causa em 48%, durante a temporada de gripe, e 21% durante o resto do ano, em pacientes com insuficiência cardíaca. O autor sugere um estudo randomizado em grande escala, pois foram analisados cinco estudos relevantes de coorte observacional. Outro estudo publicado em 2018 encontrou uma significativa associação entre infecções respiratórias, especialmente Influenza e infarte agudo do miocárdio.

15. Por que se deve tomar a vacina da Influenza anualmente?

O vírus Influenza induz altas taxas de mutação durante a fase de replicação, em especial da hemaglutinina e neuraminidase, as duas glicoproteínas de superfície do vírus. Estas mutações ocorrem de forma independente e provocam, habitualmente, o aparecimento de novas variantes, para as quais a população ainda não apresenta imunidade, já que a infecção prévia por determinada cepa confere pouca ou nenhuma proteção contra os vírus de surgimento mais recente. O efeito da vacina garante apenas um período de 6 a 10 meses de imunização, fazendo-se necessária a vacinação anualmente.

A rede de vigilância epidemiológica da gripe, coordenada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), é realizada em vários países. As cepas de vírus Influenza coletadas, nos vários países, inclusive no Brasil, são classificadas e catalogadas de acordo com os critérios estabelecidos pela OMS. Após essa análise, determina-se a composição das cepas dos vírus Influenza A e B a

serem incluídas na composição da vacina que será disponibilizada no ano seguinte.

Por exemplo: a cepa A/Sydney/5/97 (H3N2) é uma variante do tipo A, de origem humana, isolada na cidade de Sydney em 1997, com antígenos de superfície H3 e N2.

O H1N1 não apresentou mutação relevante do ponto de vista antigênico, desde 2010, o que fez com que a vacina continuasse sendo eficaz contra a Influenza A causada pelo subtipo H1N1. Entretanto, pela primeira vez desde 2010, a vacina trará uma nova cepa do vírus Influenza A/H1N1 para o ano de 2017, isso porque foi constatado que o vírus sofreu alterações genéticas no último ano. De 2016 para 2017, a única mudança da composição da vacina contra gripe será a cepa do vírus Influenza A (H1N1); os demais permanecerão iguais, pois não ocorreram mutações nessas linhagens.

16. Qual a composição da vacina para o ano de 2018?

Resposta: As vacinas contra a Influenza a serem utilizadas no Brasil em 2018 terão nova composição. De acordo com determinação da Organização Mundial da Saúde (OMS) em relação à situação das cepas da gripe em circulação no mundo, a ANVISA / M.S. publicou a orientação para composição do produto no próximo ano. A medida está na RDC 151/2017, publicada em outubro 2017. Em relação ao ano anterior, na vacina trivalente, houve alteração na recomendação de duas cepas, A/H3N2 e B. Já para a vacina quadrivalente, houve alteração na cepa A/H3N2, além de uma cepa B a mais. Veja quadro abaixo:

Nova vacina, a partir de fevereiro de 2018, deve conter três tipos de vírus em combinação (trivalente).

Recomendação de cepas para Hemisfério Sul – 2017	Recomendação de cepas para Hemisfério Sul – 2018
A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09	A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	B/Phuket/3073/2013 (Yamagata)

Nova vacina, a partir de fevereiro de 2018, deve conter quatro tipos de vírus em combinação (tetraivalente).

Recomendação de cepas para Hemisfério Sul – 2017	Recomendação de cepas para Hemisfério Sul – 2018
--	--

A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09	A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
B/Phuket/3073/2013 (Yamagata)	B/Phuket/3073/2013 (Yamagata)
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	B/Brisbane/60/2008 (Victoria)

17. Quais vacinas para Influenza estão disponíveis no Brasil e quais as diferenças entre elas?

Existem dois tipos de vacina: a trivalente e a quadrivalente. Uma dose de vacina trivalente cobre os dois subtipos do vírus Influenza A – o H1N1 Michigan e o H3N2 Singapore – e um subtipo da Influenza B, o Phuket. A vacina tetravalente oferece ainda proteção para um segundo subtipo da influenza B, Brisbane. Ambas imunizam o H1N1 (vírus Influenza do tipo A). A vacina quadrivalente proporciona maior proteção contra a Influenza e suas complicações, com uma cepa B adicional (duas A e duas B). Duas cepas B têm cocirculado com as cepas A(H1N1) e A(H3N2), há mais de uma década, em diversos países, incluindo o Brasil. Ambas as vacinas, trivalente e quadrivalente, são recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

18. Quanto tempo após tomar a vacina começa a produção de anticorpos no organismo do indivíduo?

Resposta: Após duas ou três semanas da vacinação, começa a produção de anticorpos contra a Influenza. É recomendável que a vacinação seja realizada anualmente, nos meses de outono, objetivando-se, assim, que os níveis máximos de anticorpos sejam coincidentes com os meses de inverno, quando a doença é mais incidente em consequência da maior circulação vírus.

19. O grau de proteção após a imunização é igual para todas as pessoas?

Resposta: A eficácia da vacina é de 50-85%. A resposta na produção de anticorpos após a vacinação depende de vários fatores, incluindo a idade, exposição prévia e subsequente aos antígenos e a presença de condições que alteram a resposta imunológica. Se você tem sido vacinado contra Influenza e, por um acaso, adquirir uma Gripe, ela será menos grave, sendo menos provável desenvolver complicações.

20. Há risco de uma pessoa tomar vacina da Influenza e adquirir Gripe?

Resposta: Não. A vacina é composta apenas por vírus inativado.

21. Quais os efeitos colaterais da vacina para Influenza?

Resposta: Aplicada por injeção, a vacina pode causar desconforto no local da aplicação e um mal-estar leve e passageiro (no máximo 24 horas após a aplicação), como se fosse o início de um resfriado.

22. Qual o risco de pessoas com doenças crônicas não transmissíveis apresentarem reações à vacina?

Resposta: A possibilidade de ocorrer um evento adverso após a vacinação em pessoas com doença crônica é semelhante a qualquer outro indivíduo.

23. Quais os componentes das vacinas usadas no ano de 2018?

Os componentes da vacina Fluzone (Sanofi) são: Octilpenol etoxilato e formaldeído. Na apresentação de dose única da vacina, não há preservativo. Na de múltiplas doses, há o (thimerosal-mercúrio). Não contém adjuvante.

Os componentes da vacina Fluarix Quadrivalente (GSK) são formulados sem preservativos. Cada dose contém octoxinol (TRITON® X-100), α -tocoferol e polisorbatol (Tween 80). Cada dose pode também conter quantidades residuais de hidrocortisona, gentamicina, ovoalbumina, formaldeído e deoxicolato, usadas no processo de fabricação. Não contém adjuvante.

A vacina fabricada pelo Instituto Butantan é uma vacina trivalente, e cada dose de 0,5 ml contém: formaldeído, traços de neomicina e triton X-100 (octoxinol9). Não contém adjuvante.

Na produção da vacina, os vírus da vacina são propagados em ovos embrionados de galinha.

24. Há novas recomendações em relação à vacinação para Influenza em pessoas com alergia à proteína do ovo?

Resposta: Sim. Segundo as novas recomendações do Centro de Controle de Doenças (CDC)/EUA e do Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização ((ACIP)/EUA, 2016/2017, pessoas com alergia à proteína do ovo podem receber a vacina da Influenza.

Novas recomendações do CDC/EUA:

- Pessoas com história de alergia à proteína do ovo (ovoalbumina) que apresentarem apenas urticária podem receber a vacina contra gripe.

- Pessoas com história de reação alérgica grave à proteína do ovo, isto é, qualquer outro sintoma diferente de urticária, tais como angioedema, desconforto respiratório, tontura, ou vômitos recorrentes, ou que necessitaram de adrenalina ou outra intervenção médica de emergência, podem receber a vacina da gripe, desde que seja administrada no Hospital e sobre supervisão médica.

- Pessoas com alergia à proteína do ovo não necessitam ficar em observação por 30 minutos após receber a vacina para Influenza, como era recomendado anteriormente. Para qualquer tipo de vacina injetável, incluindo a da gripe, pode ocorrer síncope; desta forma, recomenda-se à pessoa ficar em observação por 15 minutos.

Reação alérgica grave, após vacinação contra a gripe, independentemente do componente suspeito de ser responsável pela reação, é uma contraindicação para receber futura vacina para gripe.

Considerações:

- A alergia ao ovo afeta aproximadamente 1,3% de todas as crianças e 0,2% de todos os adultos.

- Se uma pessoa é capaz de comer ovo levemente cozido (por exemplo, ovo mexido), sem reação, é improvável que seja alérgica e pode receber qualquer vacina contra a gripe.

- A maioria das vacinas contra a gripe, no seu processo de fabricação, apresenta ovos e uma pequena quantidade de ovoalbumina.

- Embora nem todos os fabricantes revelem a quantidade de ovoalbumina nas suas vacinas, os que o fizeram, a partir de 2011-12 até 2014-15, relataram quantidades máximas de dose de $\leq 1 \mu\text{g} / 0,5 \text{ mL}$ para vacinas contra a gripe. A vacina contra a gripe de base celular (Flucelvax) é preparada a partir de vírus propagados em células de rim canino e contém pequena quantidade de ovoalbumina ($5 \times 10^{-14} \text{ mcg}/0.5 \text{ mL}$).

- A vacina recombinante (Flublok) é a única vacina atualmente disponível que está completamente livre de ovoalbumina.

Diversos estudos publicados têm relatado que o risco de anafilaxia associada com vacina para Influenza em pacientes alérgicos à proteína do ovo é muito baixo.

Em 2012, foi realizada uma revisão dos estudos publicados. Considerados 4172 pacientes alérgicos ao ovo, 513 relataram história de reação alérgica grave e não relataram casos de anafilaxia após a administração da vacina inativada contra Influenza. O maior estudo na revisão incluiu 830 pessoas alérgicas, das quais 164 relataram história de reação alérgica grave ao ovo, e apenas 17 (2%) apresentaram qualquer evento adverso. Todos os eventos adversos foram leves; incluíram dor abdominal, urticária e sintomas respiratórios, como dispneia.

Segundo dados do CDC/EUA, ocorreram 10 casos de anafilaxia após serem administradas 7.4 milhões de doses de vacina inativada contra a gripe (taxa de 1,35 por um milhão de doses). A maioria desses casos de anafilaxia não estava relacionada com a proteína do ovo presente na vacina.

25. Existe alguma vacina fora do Brasil que não contém, na sua composição, a proteína do ovo?

Resposta: Sim. Ela é aprovada para uso em adultos maiores de 18 anos. Essa vacina é fabricada, usando a tecnologia recombinante, nem vírus da Influenza nem ovos. É uma vacina trivalente.

26. O indivíduo pode pegar a gripe, ingerindo ou preparando carne de porco?

Resposta: Não. O vírus da Influenza não se transmite pela comida.

27. A vacina da Influenza pode interferir no resultado de alguns exames laboratoriais?

Resposta: Sim. A vacina Influenza (fragmentada e inativada) pode interferir na resposta a alguns testes laboratoriais para vírus, como HIV-1, vírus da hepatite C e HTLV-1.

28. Devem as gestantes receber a vacina trivalente ou quadrivalente inativada para Influenza?

Resposta: Sim. Em qualquer período da gestação.

As gestantes têm risco aumentado de complicações, devido a alterações que ocorrem naturalmente no sistema imune durante a gestação. A própria gravidez pode levar a certa dificuldade na respiração, isso é particularmente relevante no segundo e terceiro trimestres da gestação.

Há recomendação para que todas as gestantes, em qualquer período da gravidez, recebam a vacinação contra a Influenza, devido ao risco de graves complicações associadas ao aumento de hospitalização e óbito em gestantes expostas ao vírus. Há evidência de que a vacinação em gestantes protege os recém-natos de adquirir Influenza por até 6 meses, além de ocasionar menor probabilidade de prematuridade, de aborto e de recém-nato com baixo peso ao nascer. Estudos de vacinação da Influenza durante a gestação não evidenciaram danos para a mãe e o feto.

Estudo recente mostrou que 50% dos recém-natos, em média, não foram hospitalizados, devido à Influenza em gestantes que foram vacinadas, em comparação aos recém-natos, cujas mães não foram vacinadas.

A bula do Instituto Butantan recomenda a vacinação para mulheres que estão com mais de 14 semanas de gestação, durante a temporada de vacinação contra Influenza. Segundo a bula, a preferência pela vacinação a partir do segundo trimestre da gravidez se deve ao fato de evitar associação temporal com a ocorrência de abortos espontâneos, comuns durante o primeiro trimestre da gravidez.

29. Quem está amamentando pode tomar a vacina?

Resposta: Sim. Não existem contraindicações formais para a administração da vacina em mulheres que se encontrem amamentando.

30. Pode a gestante continuar amamentando enquanto usa a medicação antiviral para Influenza?

Resposta: Sim. Não há nenhuma evidência de que a medicação antiviral para tratamento da Influenza leve a efeitos adversos na gravidez, por isso a mãe poderá continuar amamentando.

31. Como a vacina é acondicionada?

Resposta: A vacina contra Influenza deverá ser conservada em temperatura entre +2°C e +8° C e ao abrigo da luz. Não deve ser colocada no congelador ou "freezer"; o congelamento é estritamente contraindicado. Nunca congelar.

32. Qual a relação entre Síndrome de Guillain-Barré e a vacina da Influenza?

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é caracterizada por uma polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda, que compromete, sobretudo, os nervos periféricos e leva a graus variados de fraqueza motora progressiva e ascendente, podendo atingir os membros superiores e a face.

São variadas as causas da SGB: dois terços das pessoas que desenvolveram a doença relatam que tiveram previamente infecções respiratórias e gastrointestinais (diarreias). Infecção com a bactéria *Campylobacter jejuni* é o fator de risco mais comum para GBS. Pessoas podem desenvolver SGB após ter tido Influenza ou outras infecções, tais como por CMV ou pelo vírus *Epstein Barr*. Em raras ocasiões, a SGB pode dar-se dias ou semanas após uma pessoa ser vacinada.

Diferentemente da vacina de vírus Influenza de origem suína, utilizada em 1976 e 1977, associada com elevado risco para desenvolver-se a síndrome de Guillain-Barré, as vacinas preparadas, subsequentemente, a partir de outras cepas virais, não têm sido claramente associadas com aumento da frequência de SGB; se o risco existe, provavelmente é 1 caso adicional para cada 1 milhão de pessoas vacinadas.

Qualquer pessoa pode desenvolver SGB. A incidência de SGB aumenta com a idade, sobretudo em pessoas acima de 50 anos. Pessoas que desenvolveram SGB dentro de 6 semanas após a vacinação de Influenza não devem receber uma dose adicional da vacina. Em relação aos pacientes que já tiveram a SGB, é indicado esperar pelo menos 1 ano após o episódio para administrar alguma vacina.

Entretanto, pessoas com a Síndrome de Guillain-Barré pertencem aos grupos de alto risco de complicações graves da gripe; por essa razão, alguns especialistas acreditam em que os benefícios da imunização justificam a vacinação desses pacientes. Deve-se pesar, porém, o risco/benefício.

33. Crianças e adultos com doenças neurológicas crônicas podem ser vacinados contra a Influenza?

Resposta: Se você tem uma doença neurológica crônica, faz parte do grupo de alto risco de adquirir Influenza. Se você tem qualquer das seguintes condições neurológicas descritas abaixo, é candidato a tomar a vacina para Influenza:

- Acidente Vascular Cerebral, paralisia cerebral, esclerose múltipla, doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso ou muscular, dificuldades de aprendizagem, epilepsia e lesão medular.

Procure seu médico para informar-se sobre a vacinação. Por exemplo, pessoa com esclerose múltipla, ao receber a vacina para Influenza, só deve receber a infusão de Lemtrada seis meses após a vacinação.

34. A vacina Influenza, ao ser aplicada, pode levar à Síncope?

Resposta: Sim. A síncope pode ocorrer em associação com a administração de vacinas injetáveis. Por isso, após a aplicação da vacina, a pessoa deve esperar 15 minutos antes de sair da clínica de vacinação.

35. Há diferenças entre Influenza e Resfriado?

Resposta: Sim. Influenza e Resfriado são doenças distintas, causadas por vírus diferentes, mas que apresentam vários sintomas em comum. A Influenza e o Resfriado são infecções respiratórias causadas por vírus. O agente etiológico da gripe é o *Myxovirus influenzae*, também denominado vírus Influenza. O resfriado é causado por algumas espécies de vírus: Rinovírus (principal causa dos resfriados), Adenovírus, Vírus Sincicial Respiratório, Coronavírus, Echovírus e Paramixovírus.

Os sinais e sintomas dos resfriados aparecem dois ou três dias após a exposição ao vírus. Os mais comuns são: coriza, espirros, tosse, dor de garganta, lacrimejamento, moleza, febre baixa e de curta duração. É importante fazer o diagnóstico diferencial com o da gripe, que consiste em uma doença bem mais grave.

36. Quais os riscos de vacina contendo Thimerosal?

Resposta: Thimerosal é um preservativo que contém mercúrio e é usado em vacinas que contêm múltiplas doses para prevenir a contaminação ao se extraírem repetidamente as doses para aplicação. Não há dados que indiquem que Thimerosal usado nas vacinas tenha causado autismo ou outros problemas individuais. Segundo o FDA/ EUA, não há evidência convincente de

danos causados por pequenas doses de Thimerosal como preservativo nas vacinas de Influenza, exceto um ligeiro edema e vermelhidão no local da injeção.

Um estudo analisando a vacinação com Influenza de mais de 2000 gestantes não demonstrou nenhum efeito adverso, em relação ao feto, associado com a vacina da Influenza.

37. Qual o papel dos adjuvantes nas vacinas?

Resposta: São substâncias adicionadas à vacina, com o objetivo de aumentar a resposta imune, porém seu mecanismo de ação não é completamente conhecido. Estes levam a uma resposta imune mais persistente à vacina e permitem uma dose mais baixa da vacina a ser usada. Adjuvantes em uso incluem vários sais de alumínio (alum), MF59, AS04, AS03, virossomas e monofosforil lipídio A. Por exemplo, o alumínio está presente nas vacinas que previnem Hepatite A, Hepatite B, difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), *Papillomavirus* (HPV) e infecção por pneumococos.

No ano de 2015, o FDA/EUA aprovou a primeira vacina para Influenza sazonal com adjuvante (MF59), para ser usada em adultos a partir de 65 anos de idade. Dados de aproximadamente 40 ensaios clínicos, demonstraram uma boa resposta imune e bom perfil de segurança.

Nenhuma vacina para Influenza disponibilizada no Brasil, no ano de 2018, contém adjuvante.

38. Quais os benefícios para idosos da vacina Influenza com alta dose?

Os idosos são altamente beneficiados pela vacinação, uma vez que a vacina fornece elevada proteção contra as complicações associadas à gripe, frequentes nessa faixa etária e responsáveis por internações e óbito. A frequência da vacina, entretanto, pode ser menor nesse grupo do que no grupo dos jovens saudáveis.

Essa vacina foi primeiramente aprovada em 2009 e contém 4 vezes mais antígenos do que a dose regular da vacina inativada para Gripe. A dose adicional do antígeno é para aumentar a resposta imune.

Estudo publicado em 2017, analisando a eficácia da vacina da Influenza, contendo mais antígenos (60 µg - alta dose de vacina versus 15 µg - dose padrão da vacina) em adultos ≥65 anos, concluiu que vacina de Influenza com alta dose foi significativamente mais efetiva em prevenir mortes post-influenza em 2012–2013, quando o subtipo de influenza A (H3N2) circulando foi mais

comum, o que não ocorreu em 2013–2014, período no qual o subtipo de influenza A (H1N1) foi mais prevalente.

Ensaio clínico com mais de 30,000 participantes demonstrou que os adultos com 65 anos ou mais, que receberam a vacina em dose alta, tiveram 24% menos de infecções por influenza, em comparação com aqueles que receberam uma vacina contra a gripe de dose padrão.

39. Qual a relação entre Narcolepsia e vacina de Influenza?

Resposta: A narcolepsia é uma doença neurológica crônica que se caracteriza por uma sonolência diurna excessiva, muitas vezes incontrolável, que provoca episódios de sono súbito.

A vacina Pandemrix foi produzida na Europa pela GlaxoSmithKline e foi desenvolvida especificamente para a cepa pandêmica 2009 H1N1. A vacina Pandemrix tem, na sua composição, um adjuvante chamado ASO3 (esqualeno), cujo objetivo foi aumentar a resposta imune.

Cientistas do Reino Unido encontraram evidências científicas de associação entre a vacina Pandemrix 2009 H1N1 e narcolepsia em crianças na Inglaterra – HPA (Health Protection Agency). Esses achados são consistentes com estudos realizados na Finlândia e em outros países da Europa. No estudo finlandês e inglês, foram de 0,6 a 0,9 casos a cada 100.000 doses de vacina, e não se encontrou mais a associação em anos subsequentes.

Em 2014, o CDC / EUA publicou um estudo, cujo objetivo foi verificar se havia associação entre vacina pandêmica 2009 H1N1, vacina Influenza sazonal 2010/2011 e narcolepsia. A análise incluiu mais de 650.000 pessoas, que receberam a vacina Influenza pandêmica 2009 H1N1, e mais de 870.000 pessoas, que receberam a vacina sazonal 2010/2011. O estudo concluiu que a vacinação não foi associada com aumento de risco para narcolepsia. Convém ressaltar que a vacina Pandemrix 2009 H1N1, com adjuvante ASO3, nunca foi licenciada nos EUA. Nunca foi usado adjuvante na vacina para Influenza sazonal nos EUA.

40. Qual a relação entre Síndrome Óculo-respiratória e vacina da Influenza?

Em 2000-2001, o Sistema de Saúde do Canadá foi notificado da presença de sintomas/sinais incomuns, após a imunização contra a Influenza. Esses sintomas foram posteriormente descritos como Síndrome Óculo-Respiratória.

A síndrome Óculo-respiratória ocorre dentro de 24 horas após a imunização, caracterizada por olhos hiperemiados, sintomas respiratórios, tais como tosse, sibilos, aperto no peito, dificuldade em respirar, dificuldade em engolir, rouquidão, dor de garganta e/ou edema facial. Embora o mecanismo fisiopatológico permaneça desconhecido, parece ser uma resposta alérgica mediada por IgE. Esses casos são raríssimos e, dentro de 24-48 horas, regridem os sintomas. A depender da gravidade do quadro clínico, o paciente não deverá receber, posteriormente, a vacina para Influenza.

41. O uso de medicamentos contendo estatinas altera a eficácia da vacina Influenza?

Resposta: Em dois recentes estudos, foi levantada a possibilidade da estatina diminuir a eficácia da vacina em idosos. Entretanto, segundo os especialistas, necessários se fazem mais estudos sobre esse tema para verificar a necessidade de suspensão temporária da estatina, no período em que a pessoa vai ser vacinada. A vacinação, portanto, é recomendada.

42. Os pacientes com imunossupressão podem tomar a vacina para Influenza?

Resposta: Sim. Deverá ser sempre a vacina de vírus inativado (a única disponível entre nós). Alguns pacientes com imunossupressão podem ter uma resposta imunológica baixa. São eles:

- HIV/ AIDS;
- Transplantados de órgãos sólidos e medula óssea;
- Doadores de órgãos sólidos e medula óssea, cadastrados nos programas de doação;
- Imunodeficiências congênitas;
- Usuários de drogas ilícitas;
- Terapia imunossupressora, incluindo o uso, ao longo prazo, de corticosteroides, anticorpos monoclonais, quimioterapia, radioterapia e determinadas drogas antirreumáticas.

- Neoplasias, incluindo Leucemia, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, Mieloma Múltiplo, entre outras;
- Anemia Falciforme e outras hemoglobinopatias.

43. Quais as medidas usadas para o paciente com sintomas de Infecção Respiratória que se dirige ao Serviço de Saúde?

- Qualquer pessoa com suspeita de Infecção Respiratória, ao chegar à emergência, deve receber uma máscara cirúrgica e ser alocada em local reservado, para evitar a disseminação do vírus da Gripe.
- A pessoa, ao ser direcionada para fazer qualquer exame, deve usar a máscara cirúrgica, e o setor deve ser avisado da possibilidade do paciente estar com Influenza.

44. Quais são as recomendações para paciente com Influenza que requer hospitalização?

- **Precauções-padrão:** Aplicadas para todos os pacientes, independentemente do diagnóstico ou suspeita de infecção:

- Higienização das mãos;
- Utilizar EPI (luvas, máscara, avental, protetor ocular), de acordo com o grau de exposição;
- Descarte seguro de perfurocortantes (não encapar ou desconectá-las).

- **Precauções para Gotículas (Respiratórias):** Indicada para pacientes com infecção transmitida por gotículas (maiores de 5 μ), através de tosse, fala e espirro (ex: Influenza sazonal, rubéola, meningite, adenovírus):

- Quarto privativo ou coorte (pacientes com o mesmo microrganismo);
- Higienização das mãos;
- Usar máscara cirúrgica ao entrar no quarto privativo e retirar antes de deixar o quarto, desprezando-a no lixo e, imediatamente, fazer higienização das mãos com álcool a 70%;

- Se o paciente sob Precaução Respiratória precisar deslocar-se para realizar exames ou para outra unidade do hospital, deve usar uma máscara cirúrgica. Informar ao setor antes de remover o paciente;

- **Isolamento no quarto privativo para crianças e adultos imunocompetentes:** Deverá ser mantido por 7 dias após o começo dos sintomas ou até 24 horas após a resolução da febre e sintomas respiratórios sem uso de antitérmico.

- Crianças menores de 12 anos podem eliminar vírus por até 14 dias.
- Dentro do possível, evitar visitas ao paciente internado com Influenza. O visitante deverá usar máscara cirúrgica, evitar tocar em superfícies ou artigos e higienizar as mãos com álcool a 70%, imediatamente pós-retirada da máscara cirúrgica.

45. Quanto deve ser o tempo de isolamento para pacientes adultos e crianças com imunossupressão com Influenza?

- Não existe consenso na literatura sobre o tempo ideal para esses pacientes ficarem em isolamento.
- Pacientes com imunossupressão grave podem disseminar o vírus por semanas ou meses.
- Há quem recomende manter esses pacientes em isolamentos, enquanto hospitalizados.

Apesar das considerações acima, recomenda-se: Isolamento no quarto privativo para crianças e adultos com imunossupressão por, no mínimo, 15 dias após o começo dos sintomas.

Observações:

- O teste ideal é realizar RT-PCR. O teste com resultado negativo permite ser descontinuado o isolamento, mesmo antes da resolução dos sintomas respiratórios. O teste com resultado positivo indica a detecção do vírus da Influenza (RNA), confirmando a infecção. Entretanto, pode ocorrer detecção de partículas virais não-infectantes, ou seja, o paciente não é contagioso.

46. Quando o profissional de saúde deve usar máscara para aerossóis?

Resposta: Em procedimentos com risco de geração de aerossóis: intubação, aspiração, broncoscopia, necropsia, reanimação cardiopulmonar, entre outros. Usar máscara em quarto privativo e, se possível, em unidade de isolamento respiratório com pressão negativa e filtro HEPA.

Referências

Grijalva CG et al. Association Between Hospitalization With Community-Acquired Laboratory-Confirmed Influenza Pneumonia and Prior Receipt of Influenza Vaccination. *JAMA*. 2015;314(14):1488-1497.

Adrian Wildfire. A consideration of H1N1/09pdm and new variant H3N2/13 as agents for human challenge trials. Infectious Diseases & Viral Challenge Unit, SGS. - Clinical Research. April, 2016.

Influenza (11): Netherlands, seasonal re-assortant AH1N2 identified. Available from (<http://www.promedmail.org/post/5702553> Archive Number: 20180322.5702553). Accessed 6 April 2018.

Sullivan S G et al. Low interim influenza vaccine effectiveness, Australia, 1 May to 24 September 2017. *Euro Surveill*. 2017; 22(43): pii=17-00707.

Warren-Gash C et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018 Mar 29; 51(3).

Iuliano AD et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2017 Dec 14. pii: S0140-6736(17)33293-2. Why Was This Year's Flu Shot So Weak? FDA Wants to Know. MONDAY, Feb. 26, 2018 (HealthDay News)

AS Fauci et al. A universal influenza vaccine: The strategic plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (link is external). *Journal of Infectious Diseases* DOI: 10.1093/infdis/jiy103 (2018).

Zost S J et al. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Nov 21; 114(47):12578-12583.

Auwaerter P G. Influenza and MRSA Pneumonia: More Than an 'Achoo' to the Flu - *Medscape* - Mar 05, 2018.

FDA Issues Warning Over Fraudulent Influenza Drugs. The FDA advises patients to be cautious when purchasing influenza drugs

online.<http://www.ajpb.com/news/fda-issues-warning-over-fraudulent-influenza-drugs> Published Online: Mar 11, 2018.

Seasonal Influenza A (H3N2) Activity and Antiviral Treatment of Patients with Influenza. <https://emergency.cdc.gov/han/han00409.asp>. December 27, 2017.

Kwong JC et al. Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25; 378(4):345-353.

Fukuta H. Flu Shot Cuts Risk for Death by Half in Heart Failure. Flu Shot Cuts Risk for Death by Half in Heart Failure - Medscape - Mar 09, 2018.

Paules C I et al. Chasing Seasonal Influenza — Perspectives -The Need for a Universal Influenza Vaccine. *N Engl J Med* 2018; 378:7-9

Australian Influenza Surveillance Report - week ending 27 October 2017 (#12/2017.<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ozflu-surveil-no12-17.htm>

Zambon M. Influenza and other emerging respiratory viruses. *Medicine*. 2014 Jan; 42(1):45-51.

J. M. Eiros, et al. Impacto del virus gripal tipo B y divergencia con la cepa B incluida en la vacuna antigripal en España. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28(1): 39-46.

Paules C I et al. Chasing Seasonal Influenza — The Need for a Universal Influenza Vaccine. *N Engl J Med* 2018; 378:7-9.

WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018- 2019 northern hemisphere influenza season February 2018.

PHE Weekly National Influenza Report Summary of UK surveillance of influenza and other seasonal respiratory illnesses 01 March 2018 – Week 09 report (up to week 08 data).

CDC. Interim Estimates of 2017–18 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2018. *Weekly / February 16, 2018 / 67(6)*; 180–185.

CDC. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. 2017-2018 Influenza Season Week8 ending February 24, 2018. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm> CDC. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/summary.htm>. Acessado em março de 2018.

Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2016–17 Influenza Season. *MMWR / August 26, 2016 / Vol. 65 / No. 5*.

Shay D.K et al. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012–2013 and 2013–2014. *The Journal of Infectious Diseases*® 2017;0000:1–8.

Natori Y. et al. A pilot randomized trial of adjuvanted influenza vaccine in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Mar 6. doi: 10.1038/bmt.2017.24.

Wong VW et al. Hand hygiene and risk of influenza virus infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2014 May; 142(5):922-32.

Influenza Vaccine in Children and Adults with Egg Allergy Release. Date: April 1, 2014. <https://www.uspharmacist.com/ce/influenza-vaccine-in-children-and#sthash.C7Azbs6x.dpuf>

CDC. Recommendations for flu vaccination of persons with egg allergy have been modified for the 2016-2017 season. <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/egg-allergies.htm>

Turner PJ et al. SNIFFLE-2 Study Investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2015 Dec 8; 351:h6291. doi: 10.1136/bmj.h6291.

Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). *The Australian immunisation handbook 10th ed (2017 update)*. Canberra: Australian Government Department of Health, 2017.

Trivalent Inactivated Influenza Vaccine – A djuvanted (Fluad®): For individuals 65 years of age and older living in long-term care homes. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/flu/uiip/docs/flu_uiip_TIV_adj_fluad_factsheet_2015-16_en.pdf

James J. et al. Vaccines and Neurologic Disease. *al. Semin Neurol*. 2011; 31(3):338-355.

A, Sunite et al. Mechanisms of action of adjuvants. *Front. Immunol.*, 16 May 2013 <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00114>

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/UCM096228>

<http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm> under "mercury content."

Sternal J. et al, – Review of the 2015 influenza season in the southern hemisphere. *Weekly epidemiological record* 2015, 90, 645-660.

<http://www.vaccinesafety.edu/thi-table-15-0730.pdf>

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM335392.pdf>

Pullen LC. Influenza Vaccine May Protect Against Guillain-Barré Syndrome. 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/838208>

Hewlett A.L. Fear the Flu, Not the Shot: Influenza Vaccination and Guillain-Barré Syndrome, 2013. http://www.medscape.com/viewarticle/813959_2

Hawken S et al. Research Simulation Study of the Effect of Influenza and Influenza Vaccination on Risk of Acquiring Guillain-Barré Syndrome. *Emerg Infect Dis*. Volume 21, Number 2—February 2015

Cardenas G et al. Neurological events related to influenza A (H1N1) pdm09. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 May; 8(3): 339–346.

An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2015-2016. <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/assets/pdf/flu-2015-grippe-eng.pdf>

Guidice Del et al. Inactivated and adjuvanted influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015; 386:151.

Ahmed SS et al, Narcolepsy, 2009 A (H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun*. 2014 May; 50:1-11.

Syed S. A. “Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2”. *Science Translational Medicine*; Jul 2015: Vol. 7, Issue 294, pp. 294ra105.

Fabiana M, Rinaldi. Dissertação: Imunogenicidade de antígenos de vesícula de membrana externa (OMVs) de *Neisseria meningitidis* B associado a lípido catiônico (DDA-BF). USP-2014.

Waddington C.S. et al. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months-12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. *BMJ* 2010 May 27; 340:c2 Neurology. 2014 Nov 11; 83(20):1823-30.

Duffy J et al. Narcolepsy and influenza A (H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. *Neurology*. 2014 Nov 11; 83(20):1823-30. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/history/narcolepsy-flu.html>

http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm

<http://www.nationalmssociety.org/Living-Well-With-MS/Health-Wellness/Vaccinations>

<http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/immunization/>

<http://www.cdc.gov/flu/protect/keyfacts.htm>

Baek Jial. Guideline on the prevention and control of seasonal Influenza in healthcare setting. Korean J Intern Med 2014; 29:265-280.

Refaey S, et al. Increased number of human cases of influenza virus A (H5N1) infection, Egypt, 2014–15. Emerg Infect Dis. 2015 Dec.

<http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/transmission.htm>

Dennis K.M et al. The Dynamic Relationship Between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections. Clinical Infectious Diseases 2016; 62(4): 431-437.

Huazhong Chen et al. Nosocomial Co-Transmission of Avian Influenza A (H7N9) and A (H1N1) pdm09 Viruses between 2 Patients with Hematologic Disorders. Emerg Infect Dis. 2016 Apr; 22(4): 598–607.

Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (Flu). Clinical Signs and Symptoms of Influenza. [Online] July 1, 2009. [Cited: December 27, 2013.] <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm>.

<http://www.nvic.org/CMSTemplates/NVIC/pdf/Live-Virus-Vaccines-and-Vaccine-Shedding.pdf>

DiazGranados C.A. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. (N Engl J Med 2014; 371:635–45)
http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/379/Managing%20Seasonal%20Influenza_updated_2015.pdf

Nelson Lee et al. Viral Loads and Duration of Viral Shedding in Adult Patients Hospitalized with Influenza Eurosurveillance, Volume 14, Issue 49, 10 December 2009. The Journal of Infectious Diseases 2009; 200:492–500.

Fleury H et al. Prolonged shedding of influenza A (H1N1)v virus: two case reports from France 2009. Eurosurveillance, Volume 14, Issue 49, 10 December 2009.

Tharakaraman, Kannan et al. Influenza Surveillance: 2014–2015 H1N1 “Swine”-Derived Influenza Viruses from India. Cell Host & Microbe, Volume 17, Issue 3, 279 – 282, 2015.

I Bonmarin et al. Intensive Care Unit Surveillance of Influenza Infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons. Eurosurveillance, Volume 20, Issue 46, 19 November 2015.

Mehrbod P et al. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:872370.

Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis.* 2012; 205:13-19.

Atmar RL et al. Influenza Vaccination of Patients Receiving Statins: Where Do We Go From Here? *J Infect Dis.* 2016 Apr 15; 213(8):1211-3.

Black S et al. *J Infect Dis.* Influence of Statins on Influenza Vaccine Response in Elderly Individuals. 2016 Apr 15; 213(8):1224-8.

Lehners N, et al. (2016) Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PLoS ONE* 11(2):0148258.

Seung M Ryoo, et al. Factors promoting the prolonged shedding of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus in patients treated with oseltamivir for 5 days. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12065/epdf>

Chiapponi C, et al. Detection of Influenza D Virus among Swine and Cattle. *Emerging Infectious Diseases.* 2016; 22(2):352-354.

Luo J et al. Serological evidence for high prevalence of Influenza D Viruses in Cattle, Nebraska, United States, 2003-2004. *Virology.* 2017 Jan 15; 501:88-91.

Petrie JG, et al. Antibodies Against the Current Influenza A (H1N1) Vaccine

<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/28/Informe-Epidemiologico-Influenza-2017-SE-11.pdf>

Deiss RG, et al. Vaccine-associated reduction in symptom severity among patients with influenza A/H3N2 disease. *Vaccine.* 2015; 33(51):7160-7167. doi:10.1016/j.vaccine.2015.11.004.

Petridis D, et al. Clinical differences between H3N2 and H1N1 influenza 2012 and lower respiratory tract infection found using a statistical classification approach. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2014; 10:77-86. doi:10.2147/TCRM.S57429.

Belongia, E A et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 16, Issue 8, 942 – 951.

VK Leung, BJ et al. Systematic Review Concordance of interim and final estimates of influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *Eurosurveillance*, Volume 21, Issue 16, 21 April 2016.

Kaji M, et al. Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients. *Respirology*. 2003 Jun; 8(2):231-3.

Yap J, et al. Differing clinical characteristics between influenza strains among young healthy adults in the tropics. *BMC Infect Dis*. 2012 Jan 20; 12:12. doi: 10.1186/1471-2334-12-12.

Mosnier A, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. Schanzer DL, ed. *PLoS ONE*. 2015; 10(9):e0136186. doi:10.1371/journal.pone.0136186.

Chughtai A A, et al. The presence of fever in adults with influenza and other viral respiratory infections. *Epidemiology and Infection*. 2017; 145(1):148-155.

Robert Lambkin-William et al. Re-Inventing the Common Cold Institute for the 21st Century. *Journal of Human Virology & Retrovirology*. Volume 3 Issue 1 – 2016

Thompson WW, et al. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. *JAMA*. 2003; 289(2):179-186. doi:10.1001/jama.289.2.179.

Influenza. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>
CDC: Flu Activity Expands; Severity Similar to Past H3N2 Seasons.
<https://www.cdc.gov/flu/news/flu-activity-expands.htm>
<https://flunewseurope.org/> - acessado em abril de 2017.

Xu-Xiang Liu et al. Excess mortality associated with influenza after the 2009 H1N1 pandemic in a subtropical city in China, 2010–2015. *International Journal of Infectious Diseases*. Volume 57, April 2017, Pages 54–60.