

Importância da influenza em crianças

INTRODUÇÃO

As epidemias causadas por vírus influenza são reconhecidas pelo seu grande impacto em saúde pública. Estima-se que a cada ano aproximadamente 3 a 5 milhões de pessoas no mundo adoeçam devido à infecção causada por este vírus, resultando em 250.000 a 500.000 mortes.¹

O risco de complicações e hospitalizações decorrentes da infecção por influenza é maior entre idosos, crianças pequenas, gestantes, indivíduos que apresentam doenças crônicas, assim como pessoas obesas. Entre crianças da faixa etária de 0 a 4 anos, a taxa de hospitalização pode variar entre 100 a 500 para cada 100.000 hab. Em pessoas com doenças crônicas como diabetes e crianças menores de 2 anos, a taxa de hospitalização pode ser comparada àquela de indivíduos idosos. As crianças entre 2 a 5 anos demandam um grande número de consultas médicas e idas aos serviços de emergência.²

Além do fato de a doença cursar com importante prostração e febre alta, entre outros sintomas, é importante ressaltar a relação da infecção pelo vírus influenza com complicações como otites e pneumonia, assim como a exacerbação da asma e outras doenças resultando em hospitalização, o que impacta de forma clara nos custos de saúde pública e privada.^{3,4}

O vírus influenza A está relacionado à maioria dos casos de gripe registrados no mundo e possuem um potencial pandêmico devido às recombinações genéticas entre diferentes cepas virais de influenza A. Por outro lado, em determinados anos, as infecções causadas pelos vírus influenza B representam um percentual considerável do total de casos registrados, contribuindo de forma definitiva para o grande impacto econômico e social desta doença.⁵⁻¹¹

Foco em Crianças

As infecções do trato respiratório inferior contribuem para as maiores causas de hospitalização e óbito dentre as crianças. Todos os anos as epidemias de influenza determinam maior impacto entre idosos e crianças menores de cinco anos. Estas crianças menores possuem uma resposta imune menos robusta frente à infecção pelo vírus influenza. Mesmo crianças saudáveis desenvolvem infecções graves em proporção maior quando comparada às observadas na população adulta sem comorbidades.

Esta observação epidemiológica está provavelmente relacionada a mudanças na resposta da imunidade inata que são adquiridas progressivamente com a idade. Conseqüentemente, a infecção por influenza se manifesta por dificuldade de eliminação viral, inflamação excessiva, aumento da susceptibilidade à infecção secundária, ou a combinação de todos estes fatores.¹²

Recentemente houve uma enorme expansão na contribuição mundial dos dados de vigilância de influenza, particularmente naqueles admitidos em hospitais devido à doença respiratória aguda grave, muito embora nos países com recursos econômicos limitados, estas estimativas sejam ainda pouco disponíveis, o que impede a avaliação precisa dos programas de vacinação. Um estudo conduzido por Lafond e colaboradores em parceria com o “Global Respiratory Hospitalizations—Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group” avaliou a ocorrência mundial de hospitalizações de crianças relacionadas à influenza entre 1982 a 2012. Os pesquisadores demonstraram que a influenza foi associada a 9,5% das hospitalizações mundiais por doença respiratória grave dentre crianças menores de 18 anos (4,8% em < de seis meses – 16,4% entre crianças de 5–17 anos). A influenza resultaria em 374, 000 hospitalizações em menores de um ano e aproximadamente um milhão em menores de cinco anos de idade. Por outro lado, os pesquisadores concluíram que o número de hospitalizações por influenza em menores de cinco anos foi três vezes maior nos países com recursos limitados do que nos países industrializados.¹³

No estudo prospectivo conduzido por Neuzil e colaboradores, com influenza confirmada laboratorialmente em 1665 crianças saudáveis menores de < 5 anos, os autores documentaram 95 visitas médicas por sintomas de influenza, 46 casos de otite média, oito episódios de infecção do trato respiratório inferior/ 1.000 crianças anualmente. Os menores de dois anos de idade tiveram mais casos de otite média e infecção do trato respiratório inferior. A taxa de hospitalização foi de 3-4/1.000 crianças menores de dois anos. Assim, ficou evidente a substancial morbidade causada pela influenza em crianças saudáveis < 5 anos.

Diversos estudos já apontaram para o papel das crianças em idade pré-escolar e escolar em facilitar a transmissão para outros indivíduos, disseminando a doença na comunidade. Os dados demonstraram que 15-42% dessas crianças são infectadas anualmente e excretam o vírus por mais tempo e com maior carga viral que a população adulta.⁴

Como já destacado anteriormente, duas linhagens de Influenza B (Yamagata e Victoria) estão cocirculando desde 1990 e a vacinação contra uma linhagem não oferece proteção cruzada aceitável contra a outra linhagem determinando, portanto, baixa efetividade da vacina se não há concordância entre a linhagem vacinal e a cepa B circulante. Nos últimos anos a previsão de qual linhagem de influenza B iria predominar em uma próxima estação epidêmica revelou-se incorreta em pelo menos na metade das vezes entre 2001 a 2011.¹⁴

Em estudo realizado no Japão em escolares, entre 1984 e 2007, os autores demonstraram que a influenza B foi responsável pelos maiores surtos de influenza muito embora boa parte das crianças tenham sido vacinadas.¹⁵

Sabe-se que a influenza B determina em média um quarto do total das infecções por influenza a cada estação epidêmica. Embora possa causar infecções em todas as faixas etárias, o vírus B determina uma carga de doença desproporcionalmente maior em crianças e jovens quando comparada à carga

de influenza A nestes grupos de pacientes. Em metanálise de diversos estudos controlados, observou-se que em crianças, o tipo B foi responsável por 45% dos casos de influenza.¹⁶

Diversos estudos têm evidenciado que os vírus influenza do tipo B parecem acometer preponderantemente crianças adolescentes e adultos jovens, em comparação aos vírus A(H1N1), que predomina em adultos jovens e A(H3N2), que predomina em idosos. Os surtos de influenza B podem ocorrer concomitantemente com influenza A, preceder o pico de influenza A ou suceder, mas tendem a apresentar circulação mais prolongada, especialmente nos países tropicais.¹⁷⁻¹⁹

Tanto os surtos de influenza A como de influenza B são precedidos por episódios febris em crianças, mas a influenza B, em crianças, antecede o pico na comunidade em três semanas, enquanto a influenza A em crianças antecede o pico da doença na comunidade em aproximadamente 10 dias.²⁰

Os sinais e sintomas da influenza A e B são clinicamente indistinguíveis; entretanto, a influenza B parece estar mais associada à presença de miosite e de quadros neurológicos.²¹⁻²³

Embora possa causar infecções em todas as faixas etárias, o vírus B determina uma carga de doença desproporcionalmente maior em crianças e jovens quando comparada a carga de influenza A nestes grupos de pacientes. Em estudo realizado pelo CDC, considerando-se as estações epidêmicas de 2004-2005 à 2010-2011, com exceção da pandemia de 2009-2010, a influenza B foi responsável por 34% (22-44%) das mortes em crianças de 0-18 anos em cada estação.²⁴

O vírus influenza B foi relacionado ao óbito de causa cardiorrespiratória em 27% e 26%, respectivamente, em crianças < 12 meses e crianças de 1- 4 anos de idade. Estas taxas são maiores se comparado às taxas observadas de 17%, 12% e 15% respectivamente nas faixas etárias de 5-49 anos, 50-64 anos e maiores de 65 anos.²⁴

Em metanálise sobre risco de morte por infarto agudo do miocárdio, observou-se maior associação com influenza B do que com influenza A, e em estudo recentemente publicado sobre mortes confirmadas por influenza B, observou-se que a mediana foi de 10 anos e que o tempo de evolução para morte foi de três a quatro dias.²⁴

Vacinas Influenza

A vacinação contra a gripe se iniciou em 1936 com vírus vivos atenuados e era específica e limitada à cepa H1N1. Em decorrência da epidemiologia, em 1942, foi utilizada vacinação bivalente, com uma cepa A e uma cepa B em estudo clínico com 10.000 indivíduos. Em 1943/ 1944, esta vacina foi utilizada em tropas americanas e, posteriormente, em 1945, foi estendida à população. A partir de então, ao longo dos anos até 1977, a vacina influenza disponível contemplava uma entre as diferentes cepas do vírus influenza A circulantes no mundo (H1N1, H2N2 ou H3N2). A partir de 1978 devido à circulação concomitante e importante de cepas A/ H1N1 e H3N2, e da cepa B, fez-se necessária a utilização de vacinas trivalentes contra a gripe, porém é importante ressaltar que desde os anos 1990, já se observavam 2 linhagens distintas de cepa B circulantes: Yamagata e Victoria.¹²

Estudos atuais demonstram que tanto no Brasil quanto em outros países, em metade dos anos avaliados, não houve a concordância entre a linhagem dos vírus influenza B que compunha a vacina trivalente e a cepa viral que predominou naquele ano. Esta discordância é conhecida como “mismatch” e está associada com menor proteção conferida pela vacina trivalente (TIV) e potencial aumento na morbidade e mortalidade pelo vírus B não contemplado na vacina em determinados anos.^{11,13-15}

No Brasil, assim como em outros países, há uma importante limitação do número de amostras clínicas analisadas, além da não realização de rotina da diferenciação das linhagens de vírus influenza B circulantes. Por este motivo, os dados reais da carga da doença causada por cada uma das linhagens de vírus influenza B é bastante limitada; entretanto, na última década, diversos estudos evidenciaram que em vários países da América Latina, incluindo no Brasil, as duas linhagens B têm cocirculado, de forma semelhante à identificada nos EUA e Europa (PAHO e outros).^{3,15,20}

Por estes motivos e pela dificuldade em prever a circulação das linhagens dos vírus influenza B a cada ano, foi autorizada a partir de 2013 pelas agências regulatórias mundiais, inclusive do Brasil, a disponibilização de novas vacinas quadrivalentes contendo duas cepas de influenza A e duas cepas de influenza B (linhagens Yamagata e Victoria).

Atualmente, a vacina influenza trivalente é disponibilizada nos serviços públicos de saúde, enquanto a quadrivalente é disponibilizada nas clínicas privadas.

Racional para vacinação contra influenza em crianças:

Desta forma, levando-se em conta:

- que a circulação das cepas de vírus Influenza é imprevisível¹²;
- a elevada carga de influenza em crianças e seu risco aumentado de contrair a doença ¹³⁻¹⁵;
- a ocorrência de quadros potencialmente graves em crianças e o seu protagonismo no papel de transmissora do vírus Influenza⁴;

pode-se concluir que a vacinação de crianças a partir de 6 meses de idade é a medida racionalmente mais efetiva para redução da carga global da doença, tanto nos grupos vacinados quanto nos não vacinados, no Brasil.

Referências:

1. World Health Organization. Influenza (Seasonal). Fact Sheet nº 211 [Internet]. 2014 [atualizado 2014 Mar; citado 2016 Mar 20]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases [Internet]. 2015 [atualizado 2015 Set 8; citado 2016 Jun 29]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>
3. Falleiros Arlant LH, Ferro Bricks L. Toward improved influenza control through vaccination. Rev Chilena Infectol. 2015 Apr;32(2):198-204.
4. Bricks LF, Domingues CMAS, Carvalhanas TRMP, de Fátima Pereira S, Moraes JC de. Influenza em crianças: o que há de novo? J Health Biol Sci. 2014;(2)3:125-34.
5. Netherlands institute for health services research. The global influenza B study (GIBS) [Internet]. 2016 [updated 2016; cited 2016 Apr 20]. Available from: <http://www.nivel.nl/en/dossier/participating-countries>

6. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kuszniierz G, Owen R, Wangchuk S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015 Aug;9 Suppl 1:3-12.
7. Caini S, Andrade W, Badur S, Balmaseda A, Barakat A, Bella A, et al. Temporal patterns of influenza A and B in tropical and temperate countries: what are the lessons for influenza vaccination? *PLoS One*. 2016 Mar 31;11(3):e0152310.
8. Harvala H, Smith D, Salvatierra K, Gunson R, von Wissmann B, Reynolds A, et al. Burden of influenza B virus infections in Scotland in 2012/13 and epidemiological investigations between 2000 and 2012. *Euro Surveill*. 2014 Sep 18;19(37). pii: 20903.
9. Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 1;59(11):1519-24.
10. PAHO. Influenza viruses by type/subtype, 2010-2015 [Internet]. 2015 [atualizado 2015 Set 14; citado 2015 Set 14]. Disponível em: http://ais.paho.org/hip/viz/ed_flu.asp
11. Guan XR, Li X, Xin XM, Jiang LX, Cui LY, Wang LF, et al. Influenza virus infection and risk of acute myocardial infarction. *Inflammation*. 2008 Aug;31(4):266-72.
12. Coates BM, Staricha KL, Wiese KM, Ridge KM. Influenza A virus infection, innate immunity, and childhood. *JAMA Pediatr*. 2015 Oct;169(10):956-63.
13. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, et al. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med*. 2016 Mar 24;13(3):e1001977.
14. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Sep;12(9):1085-94.
15. Kawai S, et al. Influenza Vaccination of Schoolchildren and Influenza Outbreaks in a School. *CID* 2011;53 (15 July): 130-136
16. Jayasundara K, Soobiah C, Thommes E, Tricco AC, Chit A. Natural attack rate of influenza in unvaccinated children and adults: a meta-regression analysis. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 11;14:670.
17. PAHO. Distribution of influenza viruses by region, 2012-15 [updated 2016 Fev 01; cited 2016 Dec 12]. Available from: http://ais.paho.org/hip/viz/ed_flu.asp

18. Freitas AR, Francisco PM, Donalisio MR. Mortality associated with influenza in tropics, state of são paulo, Brazil, from 2002 to 2011: the pre-pandemic, pandemic, and post-pandemic periods. *Influenza Res Treat*. 2013;2013:696274.
19. Barr IG, Vijaykrishna D, Sullivan SG. Differential age susceptibility to influenza B/Victoria lineage viruses in the 2015 Australian influenza season. *Euro Surveill*. 2016;21(4).
20. Peters TR, Snively BM, Suerken CK, Blakeney E, Vannoy L, Poehling KA. Relative timing of influenza disease by age group. *Vaccine*. 2014 Nov 12;32(48):6451-6.
21. Hite LK, Glezen WP, Demmler GJ, Munoz FM. Medically attended pediatric influenza during the resurgence of the Victoria lineage of influenza B virus. *Int J Infect Dis*. 2007 Jan;11(1):40-7. Epub 2006 May 4.
22. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, Chen CM, Lee CY, Lu CY, Huang LM. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004 Apr;37(2):95-8.
23. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 1;36(3):299-305.
24. Paddock CD, Liu L, Denison AM, Bartlett JH, Holman RC, Deleon-Carnes M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *J Infect Dis*. 2012 Mar 15;205(6):895-905.