

## INFLUENZA A SAZONAL (H3N2)

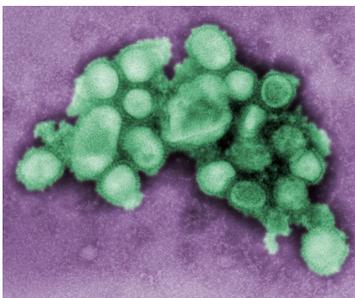
### *Diagnóstico laboratorial*

O **vírus Influenza**, causador da gripe, tem uma característica sazonal: ele circula durante o ano todo, nas diversas regiões do mundo, com predomínio nos meses do outono e inverno.

A gripe é uma doença respiratória contagiosa que pode causar manifestações leves a graves e, às vezes, levar à morte. Os **sintomas** da gripe podem incluir febre ou sensação de febre e calafrios, tosse, dor de garganta, coriza, dores musculares ou no corpo, dores de cabeça e fadiga, que se assemelham ao resfriado comum.

O período de **incubação** da gripe é de 2 dias em média, mas pode variar de 1 a 4 dias. A transmissão de aerossol pode ocorrer 1 dia antes do início dos sintomas; portanto, por meio de pessoas assintomáticas ou com doença subclínica. O pico da excreção viral ocorre entre 24 e 72 horas do início da doença e declina até níveis não detectáveis por volta do quinto dia após o início dos sintomas. As crianças, comparadas aos adultos, excretam vírus mais precocemente, com maior carga viral e por períodos mais longos, podendo durar de sete a 10 dias ou mais. Imunocomprometidos podem excretar vírus por semanas ou até meses.

**Grupos de Risco:** Podem apresentar maior morbidade e mortalidade as crianças muito pequenas, adultos idosos, mulheres grávidas e puérperas dentro de 2 semanas do parto, portadores de distúrbios neurológicos, doenças pulmonares, cardíacas e metabólicas crônicas e aqueles que são imunocomprometidos.



Existem quatro tipos de vírus Influenza: A, B, C e D. Ao lado, imagem microscópica do vírus Influenza / CDC.

Os vírus da influenza A, em particular, têm uma notável capacidade de sofrer mudanças periódicas nas características antigênicas de suas glicoproteínas de envelope, a hemaglutinina e a neuraminidase. Os subtipos são classificados de acordo com esses antígenos de superfície. Entre os vírus influenza A que infectam humanos, três subtipos principais de hemaglutininas (H1, H2 e H3) e dois subtipos de neuraminidasas (N1 e N2) foram descritos. H1N1 e H3N2 são os principais subtipos do vírus da gripe que infectam pessoas, podendo causar uma pandemia.

No Brasil, a vigilância do vírus Influenza, causador da gripe comum, é realizada por três centros de pesquisa: o Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), no Rio de Janeiro, o Instituto Adolfo Lutz, de São Paulo, e o Instituto Evandro Chagas, no Pará.

Em dezembro de 2021, foi identificada uma maior circulação, da **linhagem “Darwin” do vírus Influenza A (H3N2)**. A linhagem Darwin não está incluída na composição das atuais vacinas em uso no hemisfério Sul. Seguindo a recomendação da OMS, de 2020, os produtores de vacina incluíram as linhagens de Influenza A/Victoria/2570/2019 (H1N1), A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) e B/Washington/02/2019 (B/linhagem Victoria).

**Diagnóstico clínico versus laboratorial** - A infecção por um vírus respiratório não exclui a possibilidade de infecção por outro, porque os pacientes podem estar infectados com mais de um vírus ao mesmo tempo.

O diagnóstico de influenza pode ser feito clinicamente, como durante surtos já determinados como sendo causados por influenza.

Em outras ocasiões, é importante estabelecer o diagnóstico rapidamente por meio de testes laboratoriais, como no paciente hospitalizado com início agudo de síndrome respiratória.

A detecção do vírus da influenza pode reduzir testes laboratoriais desnecessários para outras etiologias e uso inadequado de antibióticos, melhorar a eficácia da prevenção de infecções e medidas de controle e aumentar o uso apropriado de medicamentos antivirais

#### **Indicações para o diagnóstico clínico e laboratorial**

- Pacientes com início agudo de sintomas respiratórios com ou sem febre, especialmente para pacientes imunocomprometidos e de alto risco.
- Pacientes que requerem hospitalização com doença respiratória aguda, incluindo pneumonia, com ou sem febre.
- Todos os pacientes com piora aguda de doença cardiopulmonar crônica (por exemplo, DPOC, asma, doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca), cuja causa subjacente possa ser influenza.
- Pacientes hospitalizados que desenvolvem início agudo de sintomas respiratórios, com ou sem febre, ou dificuldade respiratória, sem um diagnóstico alternativo claro.
- Em crianças para o diagnóstico diferencial com o vírus respiratório sincicial.

**Quando realizar o teste para influenza:** O teste de influenza deve ocorrer o mais rápido possível após o início da doença, usando amostras respiratórias coletadas dentro de 3 a 4 dias do início dos sintomas, podendo ser acima desta data para testes moleculares.

**Tipos de testes laboratoriais:** A influenza pode ser detectada por testes de reação em cadeia da polimerase (PCR), coloração direta com anticorpo fluorescente, testes de diagnóstico rápido de influenza, cultura e sorologia (que deve ser usada apenas para investigações epidemiológicas retrospectivas, não para diagnóstico primário). A PCR é preferida por causa de sua sensibilidade e especificidade aumentadas. Se o vírus da influenza for a principal preocupação, a detecção molecular rápida é recomendada. Se outros vírus respiratórios forem preocupantes, painéis de PCR (multiplex) estão disponíveis, com testes para vários vírus respiratórios, incluindo influenza.

**TESTES DISPONÍVEIS PARA A PESQUISA DE INFLUENZA:** A seguir, um resumo dos principais testes em uso na rotina da maioria dos centros que oferecem o diagnóstico.

❖ **Testes de detecção de antígeno para influenza A (incluindo H1N1 e H3N2) e B**

<b>Método</b>	<b>Imunofluorescência</b>
<b>Material e coleta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Swab de nasofaringe, lavado brônquico, aspirado nasal ou traqueal</li> <li>• Até o quarto dia de sintomas</li> </ul>
<b>Indicações</b>	Os ensaios de imunofluorescência são ensaios de detecção de antígeno que geralmente requerem o uso de um microscópio fluorescente com sensibilidade moderada e alta especificidade. Os ensaios de coloração de anticorpos fluorescentes diretos e indiretos estão disponíveis para detectar os antígenos virais da influenza A e B em amostras do trato respiratório. Subtipagem ou identificação adicional dos vírus influenza A não é possível por ensaios de imunofluorescência.

<b>Método</b>	<b>Fluxo lateral cromatográfico e/ou baseado em fluorescência e Imunoensaio baseado em membrana</b>
<b>Material e coleta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Swab de nasofaringe, lavado ou aspirado de nasofaringe, swab de orofaringe</li> <li>• Até o quarto dia de sintomas</li> </ul>
<b>Indicações</b>	Os testes de diagnóstico rápido de influenza (RIDTs) são ensaios de fácil execução que detectam antígenos virais da influenza em 10-15 minutos com sensibilidade moderada (50-70%) e alta especificidade. Nenhum dos testes de diagnóstico rápido de influenza, até o momento, discrimina os subtipos do vírus influenza A. A detecção do antígeno do vírus influenza não indica necessariamente a detecção de vírus infecciosos viáveis ou replicação viral em curso. Por causa da sensibilidade mais baixa dos testes rápidos, os médicos devem considerar a confirmação de resultados negativos com ensaios moleculares, especialmente durante os períodos de pico de atividade de influenza na comunidade e / ou durante suspeita de surtos devido à possibilidade de resultados falso-negativos.

❖ **Testes moleculares para detecção de influenza A (incluindo H1N1 e H3N2) e B**

<b>Método</b>	<b>Ensaio moleculares rápidos, Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa (RT-PCR) e outros testes de amplificação de ácido nucleico</b>
<b>Material e coleta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Swab de nasofaringe e/ou orofaringe, lavado brônquico, aspirado nasal ou traqueal</li> <li>• Até o quarto dia de sintomas</li> </ul>
<b>Indicações</b>	Esses testes podem detectar RNA viral da influenza ou ácidos nucléicos em amostras respiratórias com alta sensibilidade (90-95%) e alta especificidade. Notavelmente, a detecção de RNA viral de influenza ou ácidos nucléicos por ensaios moleculares não indica necessariamente a detecção de vírus viável ou replicação viral de influenza em andamento. Ensaio moleculares rápidos estão disponíveis e produzem resultados em aproximadamente 15-30 minutos. Alguns ensaios moleculares são capazes de detectar e discriminar infecções pelo vírus influenza A e B; outros testes também podem identificar subtipos específicos do vírus da influenza A sazonal, por exemplo, A (H1N1) ou A (H3N2). Ensaio moleculares multipatogênicos também estão disponíveis e podem detectar vírus influenza e outros patógenos respiratórios, incluindo o SARS-CoV-2, com possibilidade de vários diagnósticos diferenciais, principalmente na síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em imunossuprimidos. Os ensaios moleculares, como RT-PCR, são recomendados para testar pacientes hospitalizados.

## ❖ Outros testes

Método	Cultura Viral
Material e coleta	Swab de orofaringe, até terceiro dia de sintoma ou mesmo depois, devido a maior sensibilidade.
Indicações	Os resultados da cultura viral não fornecem resultados adequados para auxiliar no manejo clínico. Os resultados da cultura de tecidos em frasco shell® podem demorar 1-3 dias, enquanto os resultados da cultura viral de células de tecido tradicionais podem demorar 3-10 dias. No entanto, a cultura viral permite uma extensa caracterização antigênica e genética dos vírus influenza. A coleta de algumas amostras respiratórias para cultura viral é essencial para a vigilância e caracterização antigênica de novas cepas de vírus influenza sazonais A e B que podem precisar ser incluídas na vacina contra influenza.

Método	Sorologia
Material e coleta	Sangue
Indicações	O teste sorológico (detecção de anticorpos) não é recomendado para o diagnóstico de rotina e não contribui no manejo clínico. Uma única amostra de soro para sorologia para influenza não é suficiente para caracterizar exposição ao vírus, sendo necessária coleta de amostras na fase aguda e na fase convalescente. O teste sorológico para detecção de anticorpos contra o vírus da influenza é útil somente para estudos epidemiológicos.

## Influenza e Covid-19

Os sinais e sintomas da gripe não complicada e clinicamente leve se sobrepõem aos da Covid-19 leve, sendo a perda do olfato e do paladar mais comuns com Covid-19 do que com gripe. A febre nem sempre está presente em pacientes com qualquer uma das doenças, principalmente em imunossuprimidos ou idosos.

Devido à sobreposição de sinais e sintomas, quando o SARS-CoV-2 e os vírus influenza estão circulando, o teste diagnóstico para ambos os vírus é necessário para distinguir entre o SARS-CoV-2 e o vírus influenza e para identificar a coinfeção em pessoas com doença respiratória aguda. A coinfeção com influenza e SARS-CoV-2 foi descrita em relatos de casos.

**Abordagem clínica:** Segundo orientações do CDC dos Estados Unidos, as recomendações em tempos de circulação de **Sars-Cov-2 e influenza** incluem:

1. **Siga as medidas de prevenção e controle de infecção recomendadas.**
2. **Teste SARS-CoV-2:** Teste para SARS-CoV-2 por detecção de ácido nucleico; OU, se não disponível, por ensaio de detecção de antígeno SARS-CoV-2.
3. **Teste e tratamento de influenza**
  - a) Teste para influenza se os resultados mudarem o manejo clínico ou para decisões de controle de infecção:
    - Teste de **detecção rápida de ácido nucleico de influenza;**
    - Se o ensaio rápido de detecção do ácido nucleico da influenza não estiver disponível no local, solicitar o **ensaio rápido do antígeno da influenza** e prescrever tratamento antiviral se positivo **OU**
    - b) Prescrever tratamento antiviral empírico o mais rápido possível, sem teste de influenza com base em um diagnóstico clínico de influenza para pacientes com doença progressiva de qualquer duração e para crianças e adultos com alto risco de complicações da influenza.

**Para pessoas saudáveis de não alto risco com doenças semelhantes à influenza** (febre e tosse ou dor de garganta):

- ❖ Com doença ≤ 2 dias, o tratamento antiviral empírico pode ser prescrito com base no julgamento clínico.
- ❖ Com duração da doença > 2 dias, é improvável que o tratamento antiviral da influenza forneça benefícios clínicos significativos.

**Siga as recomendações de isolamento e quarentena para SARS-CoV-2.**

Edição 01. Janeiro/2022. Assessoria Médica – Lab Rede

**Referências:** 1. Ravina, Manjeet, Mohan, H. et al. A changing trend in diagnostic methods of Influenza A (H3N2) virus in human: a review. 3 Biotech 11, 87 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02642-w>; 2. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm>; 3. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/algorithm-results-circulating.htm>; 4. <https://arupconsult.com/content/influenza-virus>; 5. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/influenza/>; 6. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/influenza/>; 7. [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22445f-Diretriz-Atualiz\\_Trat\\_e\\_Prev\\_Infecc\\_Virus\\_Influenza\\_2020.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22445f-Diretriz-Atualiz_Trat_e_Prev_Infecc_Virus_Influenza_2020.pdf)