

## GRIPA LA FEMEIA GRAVIDĂ

Asist. Univ. Dr. Violeta Melinte<sup>1,2</sup>, Șef Lucr. Dr. George Gherlan<sup>1,2</sup>,  
Dr. Ana Maria Veja<sup>2</sup>, Prof. Dr. Emanoil Ceaușu<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, România

## REZUMAT

Femeile gravide cu infecție gripală sunt predispușe la o formă mai severă de boală decât populația generală, conform datelor epidemiologice culese din timpul pandemiilor din 1918-1919, 1957-1958 și 2009-2010. Severitatea complicațiilor la gravide pare să fie asociată cu modificările fiziologice din timpul sarcinii: alura ventriculară și consumul de oxigen cresc, iar capacitatea pulmonară scade. Din cauza riscului crescut pentru a dezvolta forma severă de boală, se recomandă vaccinarea antigripală a gravidelor indiferent de trimestru. În plus, femeile gravide suspectate sau confirmate cu gripă au indicație de tratament antiviral, cât mai rapid posibil față de debutul simptomatologiei.

Cuvinte cheie: sarcină, gripă, vaccinare, antivirale

## ETIOLOGIE

Virusul gripal sau *influenza virus* face parte din familia *Orthomyxoviridae*. Este un virus anvelopat, cu forma variabilă, dar frecvent sferic sau filamentos, cu diametru de aproximativ 50-150 nm, cu nucleu ARN linear, monocatenar și polaritate negativă. Distinctive sunt proiecțiile proteice membranare, reprezentate de hemaglutinina (HA) și neuraminidaza (NA) în raport HA:NA de 5:1 (1). Există 18 subtipuri de HA și 11 subtipuri de NA, în funcție de care sunt caracterizate anual tipurile și subtipurile tulpinilor virale implicate în patologia sezonieră (ex: H1N1, H3N2 etc.). Tipurile virale recunoscute ca fiind patogene pentru specia umană sunt A, B – responsabile pentru izbucniri endemice sau pandemice – și tipul C, care determină afecțiuni respiratorii ușoare (2).

## EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile cu virusurile gripale au caracter sezonier. În zonele temperate gripa este raportată începând cu luna octombrie până în aprilie în emisfera

nordică și în perioada mai-septembrie în emisfera sudică (3). În zonele tropicale se înregistrează cazuri de gripă pe tot parcursul anului, dar de obicei au loc una-două epidemii anual (4). Sezonalitatea bolii este multifactorială, incluzând condițiile de temperatură și umiditate în care se dezvoltă și multiplică virusul, precum și diferențele de temperatură cald – rece/înăuntru – afară în lunile reci (5).

Cazuri izolate sau focare instituționale sunt înregistrate pe tot parcursul anului, inclusiv în lunile de vară. Epidemiile în focar au o durată de circa 6-8 săptămâni.

În SUA, în sezonul 2015-2016 au fost raportate 310.000 cazuri spitalizate de infecții respiratorii cu virusuri gripale. În Europa, în același sezon au fost raportate 8.500 cazuri spitalizate în 8 țări, 70% dintre acestea fiind determinate de tipul viral A (6).

Virusurile gripale se pot transmite la om de la păsări sau porcine, prin contact direct cu animale bolnave sau prin contact cu obiecte sau apă contaminate cu excremențele acestora. Prepararea termică adecvată este indicată pentru diminuarea riscului de infecție, în cursul epidemiilor de gripă aviară (7).

Autor corespondent:

Asist. Univ. Dr. Violeta Melinte, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, România

E-mail: dr.melinte@gmail.com

Virusurile gripale se transmit de la om la om, prin aerosolii produși prin tuse sau strănut de către persoanele infectate. În plus, virusul poate fi transmis prin contact direct cu persoanele infectate sau prin contact cu obiecte și suprafețe contaminate. Virusul se răspândește rapid, este extrem de contagios, iar perioada de incubație este scurtă. O persoană infectată este contagioasă timp de o zi înainte și 5-10 zile după debutul simptomelor. Copiii pot fi contagioși o perioadă mai lungă de timp, expunând persoanele din jur la infecție, în special în colectivitate. Persoanele imunodeficiente pot fi contagioase săptămâni sau chiar luni (8). O epidemie afectează între 30% și 60% dintre persoanele neimunizate ale unei populații.

## FIZIOPATOLOGIE

Gripa reprezintă manifestarea clinică a infecției cu virus gripal, la persoanele susceptibile, care au inhalat aerosoli contaminați. Absența anticorpilor neutralizanți permite multiplicarea virusului la nivelul celulelor mucoasei respiratorii, ceea ce alterează funcția acestora, conducând în final la liza celulară și eliberarea de noi virioni. Manifestările clinice sunt expresia eliberării sistemice de mediatori ai inflamației.

Incubația variază între 1 și 4 zile, iar contagiozitatea este prezentă cu o zi înaintea simptomatologiei, ceea ce face posibilă transmiterea virusului de la persoane asimptomatice sau paucisimptomatice (9).

Factorii de virulență sunt reprezentați de proteinele de suprafață – hemaglutinina (HA) și neuraminidaza (NA). Aceste proteine devin ulterior ținta anticorpilor protectori specifici. Hemaglutinina aderă la suprafața epitelului permițând infectarea celulară. Neuraminidaza are rol de a cliva legăturile dintre virionii nou-formați și suprafața celulară, ceea ce favorizează diseminarea infecției (10).

Virusul *influenza* este labil din punct de vedere genetic, având o rată a mutațiilor de 300 de ori mai mare comparativ cu microorganismele (11). ARN-polimeraza virală este deficitară în ceea ce privește mecanismele de control al erorilor de transcripție, ceea ce permite modificări antigenice de tip drift. Acest gen mutații apare în permanență, fiind responsabil pentru abilitatea virusului de a evita anual, răspunsul imun specific, secundar infecțiilor anterioare

oare cu virus gripal. Diferențele antigenice de tip drift se reflectă în diferențe de virulență a tulpinilor. Driftul antigenic are loc în cadrul aceleiași subtip.

Shiftul antigenic este mai puțin frecvent și implică reasortarea genică a 2 tulpini, foarte probabil în cursul unei co-infecții la același organism gazdă. Shiftul antigenic are loc într-o populație susceptibilă mai mare, în care sunt posibile forme mai severe de boală. Virulența tulpinii este augmentată și deseori este responsabilă de pandemii.

## INFECȚIA MATERNA

### Factori de risc

Infecția gripală la gravide cunoaște de regulă o evoluție mai severă. Riscul complicațiilor și al evoluției nefavorabile pare să fie scăzut la gravidele infectate în ultimul trimestru de sarcină și în primele 4 săptămâni postpartum (12).

### Manifestări clinice

În cursul pandemiilor de gripă s-au putut culege informații utile cu privire la manifestările clinice ale gripei la gravide.

Înainte de pandemie de gripă A H1N1 din 2009, gravidele infectate cu virusul influenza erau spitalizate pentru insuficiență respiratorie acută mai mult decât femeile non-gravide (13).

În timpul pandemiei din 2009 însă, s-a înregistrat un număr disproporționat de mare de decese în rândul gravidelor (5% din totalul deceselor) în SUA (14).

Gravidele infectate sunt mai expuse riscului de a fi internate pe o secție de terapie intensivă, față de populația generală (15). Evoluția este mai severă la gravidele la care s-a întârziat tratamentul antiviral.

### Impactul infecției gripale asupra sarcinii

Efectele gripei asupra sarcinii nu sunt încă pe deplin investigate. Traversarea barierei placentare pare să fie rară (16). În orice caz, gripa în sarcină poate afecta evoluția fătului, chiar și în absența traversării transplacentare, prin efectele sistemice pe care le declanșează. Într-un studiu observațional din 2013, infecțiile cu virus gripal sau alte infecții virale de tract respirator în primul trimestru de sarcină au fost asociate cu un risc crescut de anomalii congenitale de tip palatoschizis, hidrocefalie, de-

fecte în dezvoltarea tubului neural, malformații cardiace. Hipertermia și febra reprezintă manifestări clinice frecvente care cresc riscul pentru disgravidii sau tulburări în dezvoltarea fătului (17). Acest risc pare să fie atenuat prin utilizarea anti-pireticilor. Alte studii raportează corelații între gripă și avort spontan, naștere prematură, greutate scăzută la naștere, moartea fătului in situ (18). Virusul gripal din perioada pandemiei din 2009 a fost asociat cu un risc ridicat de moarte fetală, în timp ce vaccinarea în sarcină a redus riscul de boală (19).

### Impactul sarcinii asupra infecției

Gravidele sunt expuse riscului de complicații secundare infecției cu virus gripal în aceeași măsură în care sunt expuse femeile non-gravide care au comorbidități (Tabelul 1) (20). Riscul crește odată cu vârsta gestațională (21).

**TABELUL 1.** Categoriile de pacienți cu risc crescut de complicații

- Copii < 5 ani, și în special < 2 ani
- Adulți > 65 ani
- Gravide și lăuze < 2 săptămâni
- Instituționalizați
- Pacienți cu antecedente de:
  - Astm bronșic
  - Afecțiuni neurologice
  - Afecțiuni cronice respiratorii
  - Afecțiuni cardiace
  - Afecțiuni hematologice
  - Afecțiuni endocrinologice, inclusiv diabet zaharat
  - Afecțiuni cronice renale
  - Afecțiuni cronice hepatice
  - Tulburări metabolice
  - Copii < 19 ani care primesc aspirină à la long
  - Pacienți obezi (IMC >40)

Pneumonia primară virală se manifesta atunci când infecția virală afectează în special plămânii, și este de obicei severă. Persistența sau agravarea simptomatologiei virale, fără declin – febră, dispnee, tulburări de ventilație și cianoză, sunt sugestive pentru această complicație.

Pneumonia secundară bacteriană este anunțată de exacerbară acuzelor, după o ameliorare inițială a acestora. Reapar febra și tusea, iar expectorația devine purulentă. În condițiile în care s-a constatat că virusul gripal favorizează colonizarea nazală cu *S. pneumoniae*, acesta din urmă pare să fie etiologia cea mai frecventă a suprainfecțiilor bacteriene în gripă (22), urmat de *S. aureus* (CA-MRSA) (23) și *Haemophilus influenzae* (22).

Miozita și rabdmioliza apar mai frecvent la copii (24). Deși mialgia este un simptom definito-

riu pentru gripă, miozita este rar întâlnită. În ciuda faptului că prezența virală a fost pusă în evidență la nivelul celulei musculare, patogenia miozitei nu este încă pe deplin cunoscută. Durerea musculară intensă, în special la nivelul membrelor inferioare, se traduce biologic prin niveluri serice crescute ale creatin fosfokinazei, asociate cu mioglobinurie și insuficiență renală acută (25).

Complicațiile cardiace vizează modificări tranzitorii ale traseului ECG, dar și infarctul miocardic, miocardita și pericardita. Riscul pentru infarct pare să fie cel mai mare în primele 7 zile de boală, virusul tip B fiind de 2 ori mai frecvent implicat în aceasta patologie decât virusul tip A, și de 3 ori față de virusul sincițial respirator (26).

Complicațiile la nivelul SNC includ encefalopatia, encefalita, mielita transversă, meningita aseptică și sindromul Guillain-Barré.

Sindromul șocului toxic a fost descris la pacienții cu gripă – în special cu virus tip B – care au asociat suprainfecție cu *S. aureus* (27).

### Diagnostic prenatal

Diagnosticul gripei la gravide comportă aceleași etape de diagnostic, mai puțin radiografia pulmonară.

Diagnosticul clinic în timpul unei epidemii de gripă este sugerat de orice afecțiune respiratorie febrilă, cu o probabilitate de circa 79%, dacă se întrunesc cel puțin două simptome din patru: tuse, mialgii, odinofagie și cefalee (28). În afara epidemiei sezoniere, virusurile gripale tip A sau B ocupă doar 10% din etiologia afecțiunilor respiratorii virale, urmând rinovirusurile (52%) și coronavirusurile (26%), iar diagnosticul clinic este dificil de stabilit (29).

Diagnosticul de laborator presupune confirmarea supoziției clinice inițiale prin intermediul testelor cu fiabilitate variabilă, în funcție de disponibilitatea acestora în centrele medicale.

Dintre testele moleculare, RT-PCR este cel mai sensibil și cel mai specific test diagnostic, cu rezultate rapide, care decelează și subtipul viral (Tabelul 2).

Testele rapide moleculare furnizează rezultate rapide, sub 20 minute, la camera de gardă, cu sensibilitate de 80% pentru tipul A și 77% pentru tipul B, față de testele moleculare clasice, la care sensi-

**TABELUL 2. Teste diagnostic pentru virusul influenza**

Test	Timp până la rezultat	Probe biologice	Comentarii
RT-PCR convențional și alte teste moleculare	1-8 ore	Exsudat nazo-faringian, lavaj bronșiolar, aspirat tracheal, spută	Sensibilitate mare și specificitate foarte înaltă; foarte recomandat; poate diferenția între tipurile de virus (A și B) și subtipuri
Teste rapide moleculare (detectarea ARN viral)	< 20 min	Exsudat nazal, faringian	Sensibilitate și specificitate mari; foarte recomandat; poate diferenția între tipurile de virus (A și B), dar nu și subtipuri
Imunofluorescență	1-4 ore	Exsudat nazo-faringian, lavaj bronșiolar, aspirat tracheal	Sensibilitate moderată, specificitate înaltă; recomandat; diferențiază între tipurile A și B și alte tipuri virale
Detectarea rapidă a antigenului viral prin imunocromatografie	10-15 min	Exsudat nazo-faringian	Sensibilitate moderată și specificitate înaltă; poate diferenția între tipurile A și B și subtipuri
Teste rapide (detectarea antigenului sau neuraminidaza)	< 15 min	Exsudat nazo-faringian	Sensibilitate scăzută/medie și specificitate înaltă; recomandat; testul negativ nu exclude boala
Culturi virale		Exsudat nazo-faringian, lavaj bronșiolar, aspirat tracheal, spută; plasate în mediu de transport adecvat	Sensibilitate moderată/mare și specificitate foarte înaltă; recomandat pentru confirmarea screeningului, și în politica de supraveghere a sănătății publice; nu este util în managementul clinic.
Cultura învelișului viral	24-72 ore		
Izolarea din culturi celulare	3-10 zile		
Teste serologice		Ser	Disponibile doar în laboratoare de referință; utile pentru diagnostic retrospectiv

bilitatea variază între 92% și 95% pentru tipul A, respectiv B (30).

Testele rapide antigenice se bazează pe metoda imunoserologică de depistare a antigenelor nucleoproteice virale, în probele biologice recoltate de la nivelul căilor respiratorii. Testele furnizează rezultate în circa 15 minute, dar cu o sensibilitate mult scăzută față de RT-PCR sau testele moleculare rapide, de cca 53-54% (30).

Testele prin imunofluorescență, directe sau indirecte, detectează prezența antigenelor virale, dar au sensibilitate și specificitate scăzute.

Testele imune digitale (Digital immunoassay – DIAs) sunt teste rapide care detectează prezența antigenelor virale prin imunocromatografie. Rezultatele sunt disponibile în 10-15 minute (31), cu o sensibilitate de circa 80% (32).

Cultura virală este considerată în mod tradițional „gold standard“ pentru diagnosticul de certitudine, dar durează 48-72 ore până la obținerea rezultatelor. Se însămânțează probe biologice nazale, faringiene, spută sau lavaj bronșiolar-alveolar. Nu este utilizată de rutină ca test diagnostic, ci ca test de screening și în monitorizarea sănătății publice.

Testele serologice nu sunt utile în diagnosticul infecției acute, deoarece necesită recoltarea probei atât în faza acută, cât și în cea de convalescență, cu determinarea titrului de anticorpi în dinamică. Sunt utile în stabilirea diagnosticului retrospectiv și în studii de cercetare.

## MANAGEMENTUL INFECȚIILOR DIAGNOSTICATE ÎN SARCINĂ

Tratamentul trebuie început prompt, de la primele simptome sugestive, indiferent de statusul imunizării pentru gripă, în condițiile în care vaccinul nu este eficient în măsură de 100% (33). Tratamentul empiric poate fi inițiat în funcție de activitatea virusului în comunitate, la momentul respectiv.

Gravidele sau lăuzele sub 2 săptămâni, care au simptome sugestive pentru gripă, necesită tratament empiric prompt, cu medicație antivirală. Inițierea tratamentului cât mai precoce posibil, în primele zile de la apariția simptomelor, este asociată cu forme mai ușoare de boală și indice de mortalitate scăzut. Alte studii confirmă beneficiul tratamentului inițiat și după 2 zile de boală. Riscul asociat administrării substanțelor antivirale este

considerat minor, în comparație cu beneficiile acesteia, mai ales la gravidele cu forme severe de gripă (34).

Dacă partenerul este diagnosticat cu gripă în timpul sarcinii, nu există repercusiuni asupra fătului și nici în desfășurarea procedurilor de reproducerea umană asistată.

Există în prezent un nou agent antiviral – Baloxavir marboxil – aprobat FDA în octombrie 2018, în urma studiilor de fază III, din care au fost excluse femeile gravide. Până se vor obține mai multe date referitoare la siguranța acestuia administrat la gravide, oseltamivirul rămâne alegerea de primă intenție, ca terapie antivirală.

### Antivirale

Inhibitorii de neuraminidază utilizați sunt: oseltamivir – per os, zanamivir – inhalator și peramivir – intravenos. Oseltamivirul, deși clasă C, este preferat, presupunând că prevalența rezistenței virale este scăzută la tulpinile circulante. Dozele de antiviral sunt aceleași ca și pentru populația generală: Oseltamivir 75 mg la 12 ore timp de 5 zile; Zanamivir 10 mg 2 inhalatii pe zi, 5 zile; Peramivir 600 mg i.v. în 15-30 minute ca doză unică (35). Tratatamentul poate fi prelungit în formele severe, dincolo de 5 zile, unii clinicieni recomandând și dublarea dozei (Oseltamivir 150 mg/zi), deși nu există dovezile clare ale beneficiului raportat la doză (36).

Forma intravenoasă a medicației antivirale a fost aprobată de FDA în 2014 pentru Peramivir, în prezent lucrându-se la forma i.v. de Zanamivir. Date care să demonstreze eficiența medicației i.v. sunt indisponibile în acest moment, dar oseltamivirul administrat în formele severe pe sonda nazogastrică pare să fie absorbit în concentrație suficientă pentru a obține rezultate favorabile.

### Antipiretice

Acetaminofenul (paracetamolul) este preferat în terapia febrei, în condițiile în care hipertermia în primul trimestru de sarcină este asociată cu defecte de tub neural sau alte malformații congenitale. În plus, prezența febrei în timpul travaliului este un factor de risc pentru apariția convulsiilor neonatale, encefalopatie, paralizie sau deces (37). Alte antipiretice (aspirina, ibuprofen) au fost asociate cu diferite efecte adverse la nou-născut, motiv pentru care nu sunt indicate în febră la gravide.

### Antibiotice

Tratatamentul antibiotic este indicat numai în cazurile de suprainfecție bacteriană a căilor respiratorii superioare (sinuzită, otită) și inferioare (pneumonie). Tratatamentul este similar cu cel pentru populația generală, cu excepția faptului că anumite substanțe cu potențial teratogen trebuie evitate la gravide (Tabelul 3).

**TABELUL 3.** Antibiotice contraindicate la gravide

- Tetraciline
- Tigeciclina
- Claritromicina
- Eritromicina
- Fluorochinolone
- Cloramfenicol
- Aminoglicozide

Gravidele care dezvoltă pneumonie secundară sunt predispușe la naștere prematură (38) și au risc crescut de edem pulmonar. Se impune deci ca pneumonia bacteriană, complicație a gripei la gravide, să fie tratată cu promptitudine. Gravidele sunt predispușe la forme severe de pneumonie, din cauza modificărilor fiziologice care au loc în cursul sarcinii: ascensiunea diafragmului cu până la 4 cm, scăderea capacității reziduale, creșterea consumului de oxigen și retenția salină (și apă) la nivel pulmonar. Tratatamentul pneumoniei la gravide este sumarizat în Tabelul 4.

Pentru pneumonia comunitară – forma ușoară se recomandă tratament asociat amoxicilină sau amoxicilină-clavulanat și azitromicină. La pacientele spitalizate se asociază beta-lactamină (ceftriaxonă, cefotaxim, ampicilină-sulbactam) și azitromicină, iar în formele severe se indică vancomicina ca agent antistafilococic și antipneumococic MDR.

Alăptarea nu este contraindicată. Virusul nu se transmite prin alăptare. În timpul afecțiunii respiratorii, mama transmite nou-născutului anticorpi materni, imunizându-l, în cazul în care nu este spitalizată. Dacă este necesară separarea celor doi pentru tratamentul intraspitalicesc al mamei, aceasta din urmă trebuie încurajată să își mențină lactația. Oseltamivirul este foarte puțin eliminat prin lapte și nu afectează nou-născutul (39), de aceea este indicată continuarea alăptării de către lăuzele cu gripă, chiar dacă sunt sub tratament antiviral.

**TABELUL 4. Algoritm de tratament al pneumoniei la gravide**

1. Indicația de radiografie pulmonară este aceeași ca și pentru femeile non-gravide
2. Administrează O<sub>2</sub> suplimentar pentru a menține SaO<sub>2</sub> ≥95% sau pO<sub>2</sub> >70 mmHg. Urmărește frecvent sau în mod continuu saturația de oxigen.
3. Efectuează gazometrie (EAB), mai ales în caz de suspiciune de retenție CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub> în sarcină este normal 25-33 mmHg; astfel, pCO<sub>2</sub> de 35 mmHg reprezintă retenție de CO<sub>2</sub> și sugerează insuficiența respiratorie)
4. Tratează febra cu acetaminophen.
5. Revaluează în serviciul de obstetrică-ginecologie
6. Monitorizează echilibrul hidro-electrolitic, deoarece pacientele au tendința de a dezvolta edem pulmonar.
7. Recoltează hemoculturi și spută pentru examen bacteriologic.
8. Dintre antibioticele indicate se exclud tetraciclinele, fluorochinolonele și claritromicina:
  - Pentru pneumoniile comunitare – forme medii/ușoare se recomandă un beta-lactam (ceftriaxonă, cefotaxime, ampicilina-sulbactam) asociat cu azitromicina.
  - Pacientele alergice la cefalosporine pot fi tratate cu clindamicină asociată cu aztreonam.
  - În formele severe se recomandă vancomicină asociată cu azitromicină și aztreonam.
9. Dacă este necesar, efectuează serologie pentru *Mycoplasma sp.*, *Chlamydia* și antigen urinar pentru *Legionella sp.* și pneumococ.
10. Anticipează indicația de intubare oro-traheală pentru a avea disponibil echipamentul necesar, la nevoie.
11. Poziționează pacienta astfel încât să se evite obstrucționarea întoarcerii venoase de către sarcină (decubit lateral stâng).
12. Efectuează bronhoscopie dacă această manevră oferă informații importante pentru managementul pacientei.
13. Pentru pacientele imobilizate la pat se recomandă profilaxia trombozei venoase profunde.

## PROFILAXIE

### Vaccinarea

Din 2004, CDC recomandă vaccinarea tuturor gravidelor cu vaccin cu virus inactivat, indiferent de trimestru (40.) În prezent se comercializează 2 tipuri de vaccin: tetravalent (2 tulpini virus A și 2 tulpini virus B) și trivalent (2 tulpini virus A și o tulpină virus B) fără a fi preferat vreunul în mod particular pentru gravide, în absența datelor comparative. Un vaccin recombinat genetic, fără proteînă din ou, este disponibil pentru persoanele alergice la ou, inclusiv gravide (41).

Deși recomandările de vaccinare sunt unanim acceptate, rata imunizării gravidelor rămâne scăzută, de numai 36% în noiembrie 2017 în SUA (42). Rata vaccinării la gravide crește dacă medicii curanți recomandă în mod special acest lucru, și mai ales dacă medicii curanți recomandă și administrează vaccinul ei înșiși.

Vaccinul nu este eficient 100%, dar reduce riscul de a dezvolta boala. Gravidele dobândesc imu-

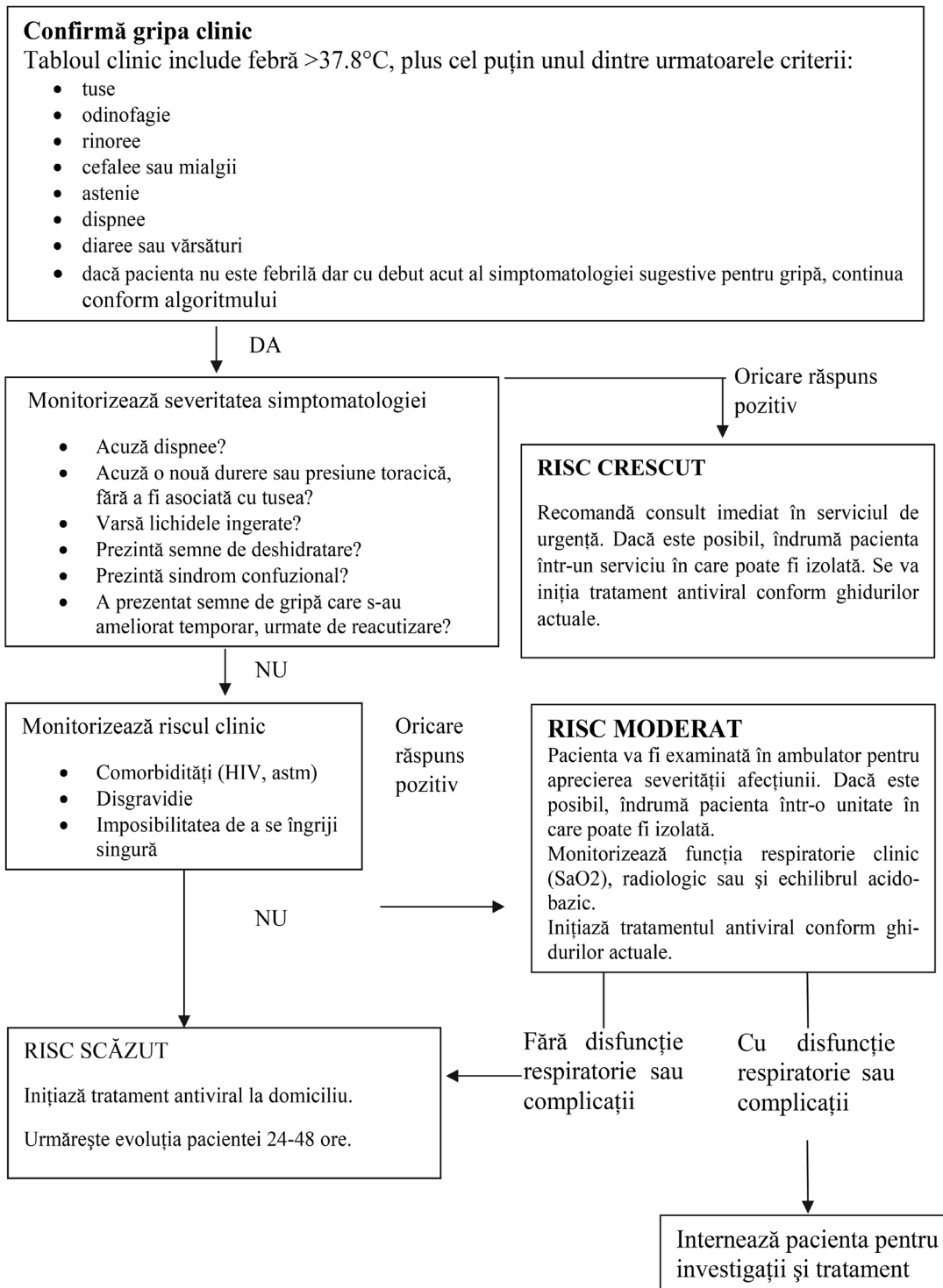
nitate pasivă în măsură comparativă cu populația generală (43), deși există mici diferențe în răspunsul imun la gravide (44). Unele studii au demonstrat ca imunizarea prin vaccinare a fost asociată cu reducerea riscului de sarcină oprită în evoluție la gravidele cu gripă, dar nu a avut nicio influență asupra riscului de avort spontan (45).

Vaccinarea protejează mama, dar și nou-născutul timp de câteva luni după naștere (46). Imunizarea presupune apariția anticorpilor anti-influenza de tip IgG, care traversează placenta (47), protejând după naștere nou-născutul, precum și anticorpi anti-influenza de tip IgA, pe care mama îi transferă copilului prin alăptare (48). Astfel, vaccinarea gravidelor devine un instrument important în profilaxia gripei la nou-născuți, având în vedere că aceștia sunt expuși unui risc crescut de a contacta virusul și de a dezvolta forme severe de boală, în condițiile în care, până la 6 luni, sugarii nu sunt eligibili pentru profilaxia pasivă, din cauza răspunsului imun insuficient și ineficient (49). Într-un studiu desfășurat în Bangladesh, vaccinarea gravidelor în ultimul trimestru de sarcină a condus la scăderea riscului de boală cu 63% la nou-născuți în primele 6 luni de viață (50).

Deși în populația generală, dar mai ales în rândul gravidelor există îngrijorări cu privire la efectele adverse ale vaccinului, numeroase studii au demonstrat că rata acestor evenimente este scăzută, aceeași ca pentru populația generală. Deși vaccinarea este asociată cu un risc scăzut pentru sindromul Guillain-Barré, balanța risc/beneficiu este în favoarea profilaxiei antigripale (51). Un singur studiu pare să evidențieze o posibilă corelație între avortul spontan și vaccinarea cu produsul conținând tulpina H1N1pdm09, administrat în perioada 2010-2011 și 2011-2012, dar aceste date au nevoie de confirmare prin studii ulterioare (52).

## ALGORITMI PENTRU MANAGEMENTUL INFECȚIEI

Femeile gravide nevaccinate antigripal sunt expuse unui risc înalt (Fig. 1) pentru a dezvolta complicații severe secundare infecției cu virusul influenza, care pot necesita admisie în compartiment de terapie intensivă.



**FIGURA 1.** Algoritm pentru managementul gripei la gravidă

## POSOLOGIA TRATAMENTELOR RECOMANDATE

Agent antiviral	Doză
<b>Oseltamivir</b>	
Tratament pentru influenzae A și B	75 mg la 12 ore po, 5 zile
Profilaxie pentru influenzae A și B	75 mg po zilnic, 10 zile
<b>Zanamivir</b>	
Tratament pentru influenzae A și B	10 mg (2 inhalatii) la 12 ore po, 5 zile
Profilaxie pentru influenzae A și B	10 mg (2 inhalatii) zilnic, 10 zile
<b>Peramivir</b>	
Tratament pentru influenzae A și B	600 mg i.v. în doză unică

## BIBLIOGRAFIE

- [http://www.virology.net/Big\\_Virology/BVRNAortho.html](http://www.virology.net/Big_Virology/BVRNAortho.html)
- <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
- E Azziz Baumgartner, CN Dao, S Nasreen, et al.: Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *J Infect Dis.* 206:838-846 2012 PMID:22829641
- S Saha, M Chadha, AAI Mamun, et al.: Influenza seasonality and vaccination timing in tropical and subtropical areas of southern and south-eastern Asia. *Bull World Health Organ.* 92:318-330 2014 PMID:24839321
- JD Tamerius, J Shaman, WJ Alonso, et al.: Environmental predictors of seasonal influenza epidemics across temperate and tropical climates. *PLoS Pathog.* 9:e1003194 2013 PMID:23505366
- Weekly epidemiological record, nos. 51/52, 16 december 2016)
- Avian influenza ("bird flu"): fact sheet. World Health Organization. Available at [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian\\_influenza/en/print.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/print.html)
- World Health Organization Writing Group, Bell D, Nicoll A et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan. 12 (1):81-7. [Medline]. [Full Text]
- Gu Y, Komiya N, Kamiya H, Yasui Y, Taniguchi K, Okabe N. Pandemic (H1N1) 2009 transmission during presymptomatic phase, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2011 Sep. 17(9):1737-9.
- Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet.* 2000 Mar 4. 355(9206):827-35
- Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 May 1. 90(9):4171-5
- Mertz D, Kim TH, Johnstone J et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5061
- Dodds L, McNeil SA, Fell DB et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; 176:463).
- Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303:1517.
- Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, Wensing AM. Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94:797.
- Irving WL, James DK, Stephenson T et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000; 107:1282.
- Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29:809.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1)--United States, April 2009-August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1193
- Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med* 2013; 368:333
- Centers for Disease Control and Prevention. People at high risk of developing flu-related complications. [www.cdc.gov/flu/about/disease/high\\_risk.htm](http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm)
- <http://www.influenza.org.nz/impact-influenza-infection-during-pregnancy>
- Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ Jr, Marine WM *Arch Intern Med.* 1971;127(6):1037
- S. aureus community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, Budge P, Arnold KE, Fosheim G, Finelli L, Beekmann SE, Polgreen PM, Gorwitz R, Hageman J *Ann Emerg Med.* 2009;53(3):358
- Acute myositis associated with influenza B infection. Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, Reed ME *Pediatrics.* 1976;57(2):255
- Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K *Clin Nephrol.* 2006;66(3):166.
- Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, Katz K, Ko DT, McGeer AJ, McNally D, Richardson DC, Rosella LC, Simor A, Smieja M, Zahariadis G, Gubbay JB *N Engl J Med.* 2018;378(4):345
- Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. Tolan RW Jr *Clin Infect Dis.* 1993;17(1):43
- Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J *Clin Infect Dis.* 2000;31(5):1166
- Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E *BMJ.* 1997;315(7115):1060.)
- Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, Dendukuri N, Papenburg J *Ann Intern Med.* 2017;167(6):394. Epub 2017 Sep 5.
- Can newly developed, rapid immunochromatographic antigen detection tests be reliably used for the laboratory diagnosis of



- influenza virus infections? Dunn JJ, Ginocchio CC *J Clin Microbiol.* 2015;53(6):1790. Epub 2014 Oct 1
32. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, Dendukuri N, Papenburg J *Ann Intern Med.* 2017;167(6):394. Epub 2017 Sep 5).
  33. 2009 pandemic influenza A (H1N1) and vaccine failure in pregnancy. Louie JK, Wadford DA, Norman A, Jamieson DJ *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 Pt 2):470)
  34. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Al-Samarrai T, Schwarz AG, Chu SY, Sackoff JE, Jamieson DJ, Fine AD, Shapiro-Mendoza CK, Jones LE, Uyeki TM, Balter S, Bish CL, Finelli L, Honein MA *Obstet Gynecol.* 2010;115(4):717
  35. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
  36. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(1):1)
  37. (Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. Edwards MJ *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(7):507
  38. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes. Bánhidly F, Acs N, PuhóEH, Czeizel AE *Eur J Epidemiol.* 2008;23(1):29-35. Epub 2007 Nov 20
  39. Oseltamivir and breastfeeding. Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW *Int J Infect Dis.* 2008;12(4):451. Epub 2008 Feb 1
  40. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, Jernigan DB *MMWR Recomm Rep.* 2017;66(2):1. Epub 2017 Aug 25
  41. Influenza vaccination coverage among pregnant women--United States, 2012-13 influenza season. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(38):787).
  42. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnant women and flu vaccination, Internet Panel Survey, United States, November 2017. <https://www.cdc.gov/flu/fluview/pregnant-women-nov2017.htm>
  43. Benefits of influenza vaccination during pregnancy for pregnant women. Jamieson DJ, Kissin DM, Bridges CB, Rasmussen SA *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Sep;207(3 Suppl):S17-20. Epub 2012 Jul 9
  44. Pregnancy modifies the antibody response to trivalent influenza immunization. Schlaudecker EP, McNeal MM, Dodd CN, Ranz JB, Steinhoff MC *J Infect Dis.* 2012;206(11):1670. Epub 2012 Sep 14
  45. Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, Omer SB *Clin Infect Dis.* 2015 Mar;60(5):e11-9. Epub 2014 Nov 18
  46. Influenza in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy. Shakib JH, Korgenski K, Presson AP, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL *Pediatrics.* 2016;137(6) Epub 2016 May 2
  47. Prevalence of influenza A and B antibodies in pregnant women and their offspring. Wutzler P, Schmidt-Ott R, Hoyer H, Sauerbrei A *J Clin Virol.* 2009 Oct;46(2):161-4)
  48. IgA and neutralizing antibodies to influenza a virus in human milk: a randomized trial of antenatal influenza immunization. Schlaudecker EP, Steinhoff MC, Omer SB, McNeal MM, Roy E, Arifeen SE, Dodd CN, Raqib R, Breiman RF, Zaman K *PLoS One.* 2013;8(8):e70867. Epub 2013 Aug 14
  49. Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine. Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP, Meiklejohn G, Lauer BA *Pediatrics.* 1991;87(6):823
  50. K Zaman, E Roy, SE Arifeen, et al.: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 359:1555-1564 2008 PMID: 18799552
  51. Risk of Guillain-Barrésyndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, Landry M, De Serres G *JAMA.* 2012 Jul;308(2):175-81
  52. Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010-11 and 2011-12. Donahue JG, Kieke BA, King JP, DeStefano F, Mascola MA, Irving SA, Cheetham TC, Glanz JM, Jackson LA, Klein NP, Naleway AL, Weintraub E, Belongia EA *Vaccine.* 2017;35(40):5314