

Terapêutica Antivírica e Prevenção da Gripe
Filipa Martins Prata, José Gonçalo Marques
Secção de Infeciologia Pediátrica
Julho/Agosto 2004

A gripe afecta anualmente entre 10 a 40% das crianças e cerca de 0,5 a 1% das crianças infectadas requerem internamento. A maior taxa de hospitalização é obtida no grupo de lactentes menores de 6 meses de idade e nas crianças com patologia prévia. A gripe também é responsável por um acréscimo de 10 a 30% das prescrições de antibióticos nos meses de Inverno, seja por complicação bacteriana, geralmente por otite média aguda (OMA), ou por prescrição inadequada.

Durante um surto epidémico a maior incidência é atingida no grupo das crianças em idade escolar e habitualmente é através delas que se propaga ao agregado familiar – o absentismo escolar e os internamentos por doença respiratória na criança antecedem o absentismo laboral e os internamentos por doença respiratória no adulto. A criança é o mais eficaz transmissor da doença porque, relativamente ao adulto, transmite uma maior quantidade de vírus e por um maior período de tempo.

Terapêutica Antivírica

Existem actualmente 4 antivíricos disponíveis para o tratamento da gripe: amantadina, rimantadina, zanamivir e oseltamivir. Em Portugal encontram-se aprovados para utilização três destes fármacos: a amantadina, desde 1973 e, mais recentemente o zanamivir (1999) e o oseltamivir (2002).

A **amantadina** e a rimantadina, estruturalmente semelhantes, inibem a proteína M2 (o canal iónico M2), existente no vírus influenza A, inibindo assim a penetração viral, o descapsulamento e, finalmente, a entrada dos pró-vírus. Não têm acção no vírus influenza B por este vírus não expressar aquela proteína na sua superfície.

Oseltamivir e zanamivir são ambos inibidores da neuraminidase. Esta enzima, que existe tanto no vírus influenza A como no B, desempenha um papel fundamental na libertação do vírus das células epiteliais, permitindo a sua propagação no tracto respiratório.

A amantadina foi até há pouco tempo o único antivírico disponível para tratamento da gripe na criança acima dos 12 meses de idade. Apresenta um risco significativo de desenvolvimento de estirpes resistentes (33 %) durante o tratamento, mantendo o potencial de transmissibilidade e de patogenicidade. Os efeitos adversos não são desprezíveis, nomeadamente, a nível do sistema nervoso central – ansiedade, insónias, tonturas, défice de concentração, convulsões em pessoas com antecedentes convulsivos. Estes aspectos, aliados à inexistência de formulação pediátrica em Portugal levaram a que não tenha sido utilizada entre nós.

A posologia recomendada é de 5 mg/kg/dia, em uma ou duas tomas, até um máximo de 150 mg/dia nos menores de 10 anos e de 200 mg/dia a partir dessa idade, durante 3 a 5 dias (a mais curta duração possível desde que haja re-solução clínica, de forma a reduzir o risco de emergência de estirpes resistentes).

O **zanamivir** foi aprovado em Portugal para uso a partir dos 12 anos de idade. A forma de administração do fármaco é em pó para inalação oral. Os efeitos adversos documentados em adultos, nomeadamente broncospasmo e deterioração da função respiratória, podem comprometer o seu uso nos doentes com patologia respiratória crónica, um dos grupos que potencialmente mais beneficiaria da sua utilização. A posologia recomendada é 10 mg de 12 em 12 horas durante 5 dias (quadro I).

O **oseltamivir** está aprovado em Portugal na terapêutica da gripe a partir de um ano de idade.

Apresenta um bom perfil de segurança, que se traduz na ausência de efeitos adversos importantes (o vômito foi o mais frequente, 14,3% versus 8,5% no grupo submetido a placebo no estudo de Withley RJ) e de interações medicamentosas (nomeadamente com amoxicilina, paracetamol, ácido acetil-salicílico, cimetidina ou anti-ácidos). A posologia recomendada é 2 mg/kg, duas vezes por dia, durante 5 dias (quadro I).

Quadro I - Esquema posológico, formas de apresentação e nomes comerciais.

	Idade	Forma de apresentação	Posologia adulto	Posologia criança	Efeitos adversos	Nome comercial
Zanamivir	≥12 A	Pó para inalação 5mg/inalação	10 mg 2x/d 5 dias	10 mg 2x/d 5 dias	Broncospasmo	Relenza®
Oseltamivir	≥1 A	Suspensão oral 12mg/ml Cápsulas 75 mg	75 mg 2x /d 5 dias	2 mg/kg 2x/d (max. 75mg 2x/d) 5 dias	Náuseas, vômitos	Tamiflu®

A emergência de estirpes resistentes ao zanamivir e ao oseltamivir é bastante menor do que com a amantadina e, até agora, os vírus perdem a capacidade de transmissibilidade e poder patogénico.

A eficácia dos antiviricos (amantadina, oseltamivir e zanamivir) relaciona-se directamente com a rapidez da sua instituição, nas primeiras 24 a 48 horas de doença. Quando instituída neste período, e na criança previamente saudável, traduz-se na redução média de 1 a 1,5 dias na duração dos sintomas nos casos de gripe não complicada e, complementarmente, verifica-se uma redução do número de diagnósticos de otite média aguda e do número de prescrições de antibiótico. Não existem ainda estudos suficientemente alargados que permitam demonstrar a sua eficácia na prevenção de complicações graves relacionadas com a gripe na criança.

As duas principais limitações destes fármacos são as seguintes: obrigar à observação das crianças no 1º ou 2º dia de febre durante o período de epidemia da gripe; o dia-gnóstico ser clínico, o que implica que seja correctamente estabelecido apenas em cerca de dois terços dos casos diagnosticados mesmo durante a epidemia. Este valor é variável de ano para ano, dependendo da incidência de infecções concomitantes por outros vírus respiratórios que causam quadros semelhantes.

A terapêutica antivirica da gripe não está indicada em todas as crianças. Deve contudo ser considerada em algumas situações:

- Crianças com maior risco de complicações (doença pulmonar crónica, doença neuromuscular ou esquelética com compromisso da função respiratória, imunossupressão, doenças crónicas com risco significativo de agudização pela gripe).
- Crianças com quadro clínico grave desde o início
- Crianças em situações ambientais, familiares ou escolares especiais (exames escolares, competições desportivas...).

Vacina

A vacinação universal das crianças entre os 6 e os 23 meses foi recomendada pelo ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) com o duplo objectivo de proteger um grupo etário com elevado risco de complicações e diminuir a transmissão da doença aos adultos.

Esta atitude não é ainda consensual, atendendo às limitações da vacina inactivada trivalente disponível, nomeadamente:

- Estudos de eficácia clínica e de resposta serológica com resultados variáveis nas crianças mais novas.
- Taxa de protecção de 70 a 90% obtida em estudos no adulto jovem saudável e apenas quando há boa concordância antigénica entre a vacina e o vírus selvagem.
- Concordância antigénica só obtida em 5 de 10 anos da produção de vacinas de acordo com normas da OMS.
- Limitação dos lotes de vacina disponíveis no mercado nacional, o que poderá condicionar a não vacinação de populações de risco.

Actualmente recomendamos que a vacina seja utilizada nas crianças em que a gripe pode ser particularmente problemática (v.d. quadro II).

Quadro II - Grupos em que se recomenda vacinação da gripe na criança

- Doença pulmonar crónica
- Cardiopatia com repercussão hemodinâmica
- Imunossupressão
- Infecção VIH
- Hemoglobinopatias
- Terapêutica crónica com salicilatos
- Insuficiência renal crónica
- Doença metabólica crónica
- Diabetes mellitus
- Doença neuromuscular ou esquelética com compromisso da função respiratória
- Internamento prolongado na época da gripe
- Contactos próximos de grupos de risco

A eficácia da vacina não está estudada abaixo dos 6 meses de idade e por isso não é recomendada neste grupo etário.

Quadro III - Esquema vacinal na criança (anual)

6 - 35 meses	0,25 ml	2 tomas com 1 mês de intervalo (primovacinação) ou 1 toma (se vacinação anterior)
3 - 8 anos	0,5 ml	
≥ 9 anos	0,5 ml	1 toma

Na criança abaixo dos 13 anos idade só estão recomendadas vacinas fragmentadas ou sub-unitárias uma vez que as vacinas de vírus inteiros têm uma maior incidência de efeitos adversos neste grupo etário. Actualmente, já só existem no mercado nacional vacinas fragmentadas ou sub-unitárias.

A vacina é administrada por via intramuscular.

Na criança previamente vacinada bastará uma toma anual desde que não haja variação antigénica significativa dos vírus vacinais.

A taxa de anticorpos protectores é obtida 2 a 4 semanas após a administração persistindo cerca de 6 meses. Atendendo a que a época da gripe em Portugal varia entre a segunda quinzena de Dezembro e a primeira de Março (predomínio em Janeiro/Fevereiro) recomenda-se a vacinação nos meses de Outubro e Novembro.

Os efeitos adversos são:

- Febre baixa, 6 a 24 horas após a administração
- Eritema e dor no local da injeção.
- Alteração da função respiratória (baixo risco) em crianças com patologia prévia.
- Risco não estabelecido de Síndrome de Guillain--Barré (SGB). Deve evitar-se administrar a vacina em pessoas que desenvolveram SGB nas 6 semanas a seguir a uma vacinação anterior contra a gripe.

A vacina contra a gripe tem como contra-indicação a hipersensibilidade aos seus componentes, nomeadamente aos excipientes e às proteínas do ovo.

Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia é uma alternativa na prevenção da gripe.

Na criança os fármacos aprovados para utilização na quimioprofilaxia são:

- Amantadina e rimantadina – na profilaxia da gripe em epidemias pelo influenza A. Estão aprovados para utilização a partir de 1 ano de idade. Em Portugal não existe rimantadina nem a formulação pediátrica da amantadina. A dose de amantadina é 5 mg/kg/d, em 1 ou 2 tomas (maximo 100 mg/d).
- Oseltamivir – aprovado para utilização a partir dos 13 anos de idade, na profilaxia da gripe em epidemias quer pelo influenza A quer pelo B, na dose de 75 mg/dia.

Iniciada antes da exposição a eficácia varia entre 60 e 90% no adulto e em crianças institucionalizadas os valores foram semelhantes.

Apesar de não haver estudos definitivos em crianças de alto risco (v.d. quadro II) a quimioprofilaxia pode ser considerada nestes grupos nas seguintes situações:

1. Durante toda a a época da gripe quando:
 - Vacina contra-indicada (ex. alergia ao ovo).
 - Má concordância antigénica entre o vírus da vacina e o vírus epidémico.
 - Imunosupressão grave que condiciona uma má resposta à vacina.
2. Durante 2 a 4 semanas após vacinação quando a vacinação foi tardia.
3. Durante 7 dias após contacto com indivíduo infectado por influenza.

Pode também ser utilizada no controlo de surto de gripe em crianças institucionalizadas.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village IL, American Academy of Pediatrics 2000: 351-9.
2. Glezen WP. Influenza Viruses. In: Feigin RD, Cherry JD eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998: 2024-41.
3. Glezen WP, Taber LH, Frank AL et al. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16: 1065-8.
4. Glezen WP. Influenza vaccination for healthy children. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 283-7.
5. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 410-7.
6. Englund JA. Antiviral Therapy of Influenza. *Seminars Pediatric Infectious Dis* 2002; 13: 120-128.
7. Heininger U, Bachler M, Schaad UB. Attitudes of pediatricians regarding influenza self-immunization: a survey in a Swiss university children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 391-4.
8. Kasai T, Togashi T, Morishima T. Encephalopathy associated with influenza epidemics. *Lancet* 2000; 355: 1558-9.
9. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31.
10. Poehling KA, Edwards KM. Prevention, diagnosis, and treatment of influenza: current and future options. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 60-4.
11. Ryan-Poirier K. Influenza Virus Infection in Children. In: Aronoff SC, Hughes WT, Kohl S, Speck WT, Wald ER, eds. *Advances in Pediatric Infectious Dis* Mosby-Year Book, Inc. St Louis, 1995; 10: 125-56.
12. Uyeki TM. Influenza. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22: 164-77.
13. Wright P. Influenza Viral Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996: 901-3.
14. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-33.