

Actualizado em 18.01.10*

Utilização de antivirais - terapêutica e quimioprofilaxia

1. Introdução

Os dados actualmente disponíveis sobre o vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, revelam resistência aos inibidores M2, pelo que só se justifica a utilização dos inibidores da neuraminidase na terapêutica e na quimioprofilaxia. O fosfato de oseltamivir é administrado por via oral e o zanamivir por via inalatória¹.

Atendendo:

- ao aumento do número de casos, com grande pressão sobre os serviços de saúde, tornando cada vez mais difícil, do ponto de vista operacional e epidemiológico, a identificação dos contactos, e nomeadamente dos contactos de risco (risco ocupacional, gravidez, crianças de idade <2 anos, co-morbilidade);
- ao acumular de evidência que demonstra a existência de casos assintomáticos ou com sintomatologia minor, em relação aos quais não serão identificados contactos de risco, desconhecendo-se o grau de contagiosidade destas formas clínicas;
- à imprevisibilidade da evolução clínica. Se bem que a maioria dos casos corresponda a formas clínicas ligeiras ou de gravidade moderada, para as quais a terapêutica sintomática é suficiente, constata-se um número importante de formas graves/fatais em pessoas com e sem factores de risco;
- à disponibilidade de uma vacina eficaz e ao aumento da cobertura vacinal nas pessoas de risco, diminuindo progressivamente a necessidade de quimioprofilaxia dos contactos de risco (risco ocupacional, gravidez, crianças de idade <2 anos, co-morbilidade);
- à demonstração do efeito da terapêutica precoce com antivirais na diminuição da gravidade da doença e do risco de complicações, assim como da duração dos sintomas e do período de contagiosidade;
- à recente identificação, em vários países da Europa de mutações, possivelmente condicionantes de maior gravidade clínica, mas mantendo a sensibilidade aos inibidores da neuraminidase;

A vacinação e o tratamento antiviral precoce representam, actualmente, as medidas principais para controlo e diminuição do impacte da epidemia.

¹ A utilização de zanamivir por via endovenosa está reservada para situações excepcionais, em meio hospitalar. Para a sua obtenção é necessário contactar o Director-Geral da Saúde.

Actualizado em 18.01.10*

É cada vez mais importante a informação e implementação das medidas de auto-vigilância (ou vigilância por parte dos cuidadores) tendo em vista o diagnóstico e tratamento precoces, se bem que as medidas de higiene respiratória e distanciamento social devam continuar a ser divulgadas e aplicadas.

Os profissionais de saúde, mesmo vacinados, devem adoptar as medidas de protecção individual previstas no documento **Gripe OT-11**.

2. Terapêutica com antivirais

Actualmente, no contexto da infecção pelo vírus da gripe pandémica (H1N1) 2009, o medicamento de 1ª linha para a terapêutica antiviral é o fosfato de oseltamivir.

Existem orientações terapêuticas específicas para doentes com Diabetes *mellitus* (**Gripe OT-15**) e doentes com Insuficiência Renal Crónica em diálise (**Gripe OT-16**).

Fosfato de oseltamivir

O fosfato de oseltamivir² existe nas formulações:

- solução aquosa de 75mg/5ml, fornecida gratuitamente, no âmbito da Reserva Estratégica de Medicamentos para a pandemia de gripe (REM-G);
- cápsulas de 75mg (Tamiflu®), que podem ser compradas com prescrição médica.

A única contra-indicação descrita nos resumos das características dos medicamentos (RCM) é a hipersensibilidade à substância activa e aos excipientes.

Deve existir um cuidado adicional na prescrição de oseltamivir a pessoas que tomam medicamentos com pequena margem terapêutica e com a mesma via de excreção que o oseltamivir (filtração glomerular e secreção tubular), nomeadamente, clorpropamida, metotrexato e fenilbutazona.

O fosfato de oseltamivir pode apresentar como efeitos indesejáveis náuseas, vómitos e cefaleias. Estes efeitos são menos frequentes quando o medicamento é administrado em simultâneo com alimentos.

Os excedentes dos antivirais deverão ser eliminados por incineração, de acordo com as normas para este tipo de resíduos. Devem ser colocados em recipiente estanque e adequado à incineração, para deposição posterior no saco de cor vermelha, indicativo de resíduo do grupo IV³.

Os utentes devem ser aconselhados a entregar os excedentes na sua farmácia, conforme prática recomendada para qualquer medicamento.

² Recomenda-se a leitura atenta do resumo das características do medicamento (RCM) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/emea-combined-h402pt.pdf>; www.infarmed.pt

³ Despacho nº 242/96, publicado a 13 de Agosto.

Actualizado em 18.01.10*

2.1 Recomendações para terapêutica com fosfato de oseltamivir

Princípios gerais

- O início da terapêutica antiviral é uma decisão clínica individualizada, tendo em atenção o referido no ponto 1 e de acordo com as recomendações do Quadro 1.
- Recomenda-se iniciar terapêutica o mais precocemente possível, de preferência, nas primeiras 48 horas após o aparecimento dos sintomas.
- Em doentes inicialmente não medicados, perante sinais e sintomas de gravidade/agravamento clínico, deve iniciar-se a terapêutica antiviral, independentemente do tempo de evolução da doença.

O início do tratamento antiviral não depende da confirmação laboratorial.

Os critérios para iniciar terapêutica com oseltamivir constam do Quadro 1.

Decisão terapêutica em doentes vacinados

Em doentes com síndrome gripal com vacinação completa contra o vírus (H1N1) 2009 (2 doses nas crianças de idade <10 anos e imunodeprimidos; 1 dose nas pessoas de idade ≥10 anos) há mais de 3 semanas, recomenda-se a efectivação de exame laboratorial para investigação virológica.

A decisão terapêutica deve também ser tomada numa base clínica individualizada e, se aconselhável, iniciar terapêutica de imediato antes do conhecimento do resultado laboratorial.

Os casos de doença em pessoas vacinadas devem ser considerados falência vacinal, sendo obrigatória a sua notificação imediata ao INFARMED⁴.

Particularidades da terapêutica em idade pediátrica

No contexto específico da idade pediátrica, e uma vez que os sintomas de gripe podem ser comuns a uma grande variedade de situações, recomenda-se, que, à segunda vez que uma criança não vacinada ou incompletamente vacinada tenha indicação clínica para tratamento antiviral, se efectue também a pesquisa de vírus (H1N1) 2009 por RT-PCR.

⁴ Impresso próprio disponível em: www.infarmed.pt

Etapa de Mitigação
Diagnóstico, vigilância e tratamento

Actualizado em 18.01.10*

Quadro 1. Recomendações para terapêutica com fosfato de oseltamivir

Critério	Terapêutica com oseltamivir	Observações
Crítérios de gravidade clínica ou doença progressiva	Recomendada independentemente do tempo de evolução da doença e de pertencer ou não a grupos de risco	- Eventual aumento da dose - Eventual aumento da duração do tratamento
Pertencente a grupos de risco por co-morbilidade <ul style="list-style-type: none"> ▪ Portadores de doença crónica (principalmente se grave e/ou descompensada) Pulmonar (incluindo asma com necessidade de terapêutica diária mantida com corticóides inalados); cardiovascular (excluindo hipertensão arterial isolada); renal; hepática; hematológica (incluindo drepanocitose); neurológica e neuromuscular; metabólica (nomeadamente diabetes <i>mellitus</i>); oncológica ▪ Imunodeprimidos Incluindo imunossupressão induzida por medicamentos ou infecção por VIH ▪ Obesidade mórbida ≤ 10 anos - IMC ≥25; >10 anos < 18 anos - IMC ≥35; ≥ 18 anos - IMC >40 (risco acrescido a partir de IMC >30) ▪ Idade ≤18 anos sob terapêutica de longa duração com salicilatos (risco síndrome Reye) 	Recomendada	
Grávidas e puérperas (até 15 dias pós-parto ou interrupção da gravidez em qualquer idade gestacional)	Recomendada com ou sem co-morbilidade e independentemente do tempo de evolução da doença	
Idade <2 anos (inclui recém-nascidos)	Recomendada	
Profissionais de saúde com síndrome gripal (ou gripe) em contacto com doentes	Recomendada	
Doentes internados com síndrome gripal (ou gripe), qualquer que seja o motivo de internamento	Recomendada	Independentemente da clínica e de pertencerem ou não a grupos de risco
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem critérios de gravidade clínica ou doença progressiva ▪ Não pertencente a grupo de risco ▪ Não profissional de saúde ▪ Não internado ▪ Idade ≥2 anos e <5 anos[▫] 	Sem indicação formal (decisão clínica individualizada)	Se não iniciar antiviral: - Terapêutica sintomática - Auto-vigilância Se agravamento: - Iniciar oseltamivir de imediato

▫ Apesar de considerado um grupo de risco para complicações (**Gripe OT-1**), a decisão terapêutica deve ser individualizada nas crianças deste grupo etário, que não tenham outros factores de risco.

Etapa de Mitigação
Diagnóstico, vigilância e tratamento

Actualizado em 18.01.10*

2.2 Esquemas terapêuticos com fosfato de oseltamivir

O esquema terapêutico com fosfato de oseltamivir depende da idade e da função renal do doente. (Quadro 2)

Quadro 2. Esquemas terapêuticos adaptados à idade e à função renal

Idade	Peso	Dose	Função renal
Adultos	_____	75 mg de 12/12 h (5 dias)	Depuração da creatinina em adultos: - >30 ml/min: sem alteração de dose - 10–30 ml/min: 75 mg/dia ou 30 mg de 12/12 h - ≤10 ml/min: não recomendado (Gripe OT-16) - Doente em diálise (Gripe OT-16)
Crianças de idade ≥12 meses	> 40 kg	75 mg de 12/12 h (5 dias)	1. Não existem dados clínicos em crianças com insuficiência renal que permitam fazer quaisquer recomendações de dose; no entanto parece sensato aplicar a regra utilizada para os adultos, ajustando a dose em função do peso ⁵ 2. A terapêutica: - em crianças de idade <12 meses deve ter supervisão médica; - em crianças de idade <3 meses deve ser, sempre que possível, efectuada em meio hospitalar.
	24 – 40 Kg	60 mg de 12/12 h (5 dias)	
	15 – 23 Kg	45 mg de 12/12 h (5 dias)	
	< 15 kg	30 mg de 12/12 h (5 dias)	
Crianças de idade < 12 meses	3 mg/Kg de 12/12 horas (5 dias)		
Em meio hospitalar, nos doentes gravemente doentes ou com doença progressiva, incluindo grávidas e crianças de idade inferior a 5 anos, nomeadamente recém-nascidos, pode ser aconselhado:			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumentar a dose, a administrar de 12 em 12 horas: Adultos⁶ - até 150 mg/dose Crianças - até 6 mg/kg peso por dose, sem ultrapassar 150 mg/dose ▪ Aumentar a duração do tratamento A duração do tratamento dependerá, nestes doentes, da evolução clínica 			

⁵ Determinação da taxa de filtração glomerular (TGF) em crianças (Fórmula de Schwartz):

$$TGF \text{ (ml/min./1.73 m}^2\text{)} = K \times \text{altura (cm) /Creatinina plasmática (mg/dl)}$$

K: RN baixo peso até aos 2 anos = 0,33; RN termo até aos 2 anos = 0,45; > 2 anos = 0,55;

Sexo masculino na puberdade =0,70

⁶ Adulto com IMC ≥35 – duplicar a dose (sempre 150 mg/dose, independentemente da gravidade clínica).

Actualizado em 18.01.10*

3. Quimioprofilaxia com antivirais

3.1 Recomendações

Os principais objectivos da quimioprofilaxia, nesta etapa da epidemia pelo vírus da gripe (H1N1) 2009, são: reduzir a probabilidade de infecção em grupos de risco acrescido para o desenvolvimento de doença grave; e reduzir o risco de originar casos secundários numa instituição com regime de internamento.

Os grupos alvo para a vacinação contra a gripe pandémica, iniciada a 26 de Outubro de 2009, incluem a maioria das pessoas para as quais se recomendava a quimioprofilaxia, exceptuando-se as crianças de idade <6 meses e as mulheres nas primeiras 12 semanas de gravidez. **O papel da quimioprofilaxia é, assim, cada vez menos relevante na estratégia da diminuição do impacte da pandemia.**

A experiência, entretanto adquirida, permite a recomendação da quimioprofilaxia em crianças de idade inferior a 3 meses, após a avaliação do risco/benefício.

De entre os contactos próximos do doente (**Gripe OT-1**), recomenda-se a quimioprofilaxia **apenas** nos casos mencionados no Quadro 3, e se:

- Último contacto próximo com doente (**Gripe OT-1**) ocorrido há menos de 72 horas e
- não vacinados contra o vírus (H1N1) 2009 ou
- vacinados há menos de 3 semanas (considera-se vacinação completa: duas doses em crianças de idade <10 anos e imunodeprimidos; 1 dose em ≥10 anos)

Quadro 3. Contactos próximos com indicação para quimioprofilaxia

Situação clínica	Quimioprofilaxia [¶]
Grávidas e puérperas (até 15 dias pós-parto ou pós-interrupção da gravidez em qualquer idade gestacional)	Sim
Doente hospitalizado ou institucionalizado com contacto próximo com um caso de síndrome gripal	Sim
Idade ≤ 12 meses	- Sim, se co-morbilidade - Se saudável, decisão clínica individualizada Opção: vigilância e terapêutica precoce
Outras situações que correspondam a risco acrescido para o contacto ou para terceiros	Decisão clínica individualizada Opção: auto-vigilância e terapêutica precoce
Asma grave- com necessidade de terapêutica diária mantida com corticóides inalados ou sistémicos	
Imunodepressão – em função da potencial protecção conferida pela vacina (Quadro 4)	
Outros grupos de risco (Gripe OT-1)	
[¶] Se último contacto próximo ocorrido ≤ 72h <u>e</u> não vacinados <u>ou</u> vacinados há menos de 3 semanas	

Etapa de Mitigação
Diagnóstico, vigilância e tratamento

Actualizado em 18.01.10*

Quadro 4. Imunodepressão – Situações que podem condicionar a instituição de quimioprofilaxia, mesmo em doentes vacinados

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Imunodepressão secundária à terapêutica de neoplasia ▪ Terapêutica com imunossuppressores antiproliferativos (ex. azatioprina) ▪ Terapêutica com imunossuppressores (ex. ciclosporina, tacrolimus e sirolimus) ▪ Terapêutica com imunossuppressores em transplantado ▪ Terapêuticas biológicas (ex. infliximab, etarnecept ou similares)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapêutica com corticosteróides: <ul style="list-style-type: none"> - Crianças: dose $\geq 1\text{mg/kg/dia}$ ou mais de 20mg prednisolona de dose total se peso > 20kg (dos dois o menor) - Adultos: dose >20mg prednisolona diária
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Imunodeficiência primária
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doença grave relacionada com infecção VIH

Adaptado de HPA "Summary of prescribing guidance for the treatment and prophylaxis of influenza-like illness", 25.11.2009

3.2 Esquemas de quimioprofilaxia com fosfato de oseltamivir

No Quadro 5 referem-se os esquemas recomendados de quimioprofilaxia pós exposição.

Quadro 5. Esquemas de quimioprofilaxia adaptados à idade e à função renal[▫]

Idade	Peso	Dose	Função renal
Adultos	—	75 mg de 24/24 h (10 dias)	Depuração da creatinina em adultos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ >30 ml/min: sem alteração de dose ▪ 10–30 ml/min: 75 mg/dia ou 30 mg de 12/12 h ▪ ≤ 10 ml/min: não recomendado (Gripe OT-16) ▪ Doente em diálise (Gripe OT-16)
Crianças de idade ≥ 12 meses	> 40 kg	75 mg de 24/24 h (10 dias)	Não existem dados clínicos em crianças com insuficiência renal que permitam fazer quaisquer recomendações de dose; no entanto parece sensato aplicar a regra utilizada para os adultos, ajustando a dose em função do peso ¹
	24 – 40 Kg	60 mg de 24/24 h (10 dias)	
	15 – 23 Kg	45 mg de 24/24 h (10 dias)	
	< 15 kg	30 mg de 24/24 h (10 dias)	
Crianças de idade <12 meses	3 mg/Kg de 24/24 horas (10 dias)		

[▫]De acordo com os critérios para instituição de quimioprofilaxia definidos no Quadro 3.

Actualizado em 18.01.10*

3.3 Identificação de pessoas elegíveis para quimioprofilaxia

Após o diagnóstico de síndrome gripal, o doente deve ser questionado pelo médico acerca dos seus contactos próximos.

- Se o doente coabita com uma grávida ou uma criança com idade inferior a 12 meses com co-morbilidade, não vacinados ou vacinados há menos de 3 semanas, o médico que faz o diagnóstico deverá instituir-lhes a quimioprofilaxia. Os outros coabitantes de risco (Quadro 3) deverão contactar o seu médico assistente;
- Se identificados contactos comunitários de risco, não vacinados, deve ser contactado o Delegado de Saúde respectivo para instituir quimioprofilaxia, se necessário;
- As pessoas a quem se aplique quimioprofilaxia serão responsáveis pela auto-vigilância de saúde (ou vigilância das pessoas a cargo), sendo-lhes entregue, através do doente, o folheto “Informação e vigilância de contactos próximos de um doente com gripe” (**Gripe OT-6.4**);
- Se uma pessoa em regime de quimioprofilaxia desenvolver síndrome gripal, deve iniciar regime terapêutico (Quadro 2); os dias de quimioprofilaxia já efectuados não são contabilizados;
- Deverá ser instituída quimioprofilaxia aos contactos próximos de casos fulminantes, considerando a hipótese de terem sido causados por estirpes virais mais agressivas;
- A quimioprofilaxia deve ser suspensa se houver exclusão laboratorial da doença no caso índice.

3.4 Casos para os quais não é recomendada quimioprofilaxia

- Os antivirais não devem ser usados na quimioprofilaxia pós-exposição em crianças e adultos saudáveis com base em potenciais exposições na comunidade, na escola, no local de trabalho ou outros.
- À data, não há indicação para quimioprofilaxia pré-exposição nem para quimioprofilaxia de longa duração, no âmbito da gripe pelo vírus (H1N1) 2009.

Os antivirais não estão licenciados para uso contínuo a longo prazo, se bem que os estudos já efectuados demonstrem que o oseltamivir pode ser usado continuamente durante 6 semanas.

Não se justificam também esquemas profilácticos repetidos, dado que as pessoas para as quais poderia existir essa possibilidade (nomeadamente pessoas pertencentes a grupos de risco institucionalizadas ou profissionais) têm indicação para vacinação.

Actualizado em 18.01.10*

4. Apresentação do fosfato de oseltamivir

4.1 Cápsulas de 75mg de Tamiflu® para pessoas com dificuldade de deglutição

Dose de 75mg

Os adultos, adolescentes ou crianças com mais de 40 Kg, que sejam incapazes de deglutir as cápsulas, podem tomar as doses de 75mg de Tamiflu®, abrindo as cápsulas e vertendo o seu conteúdo numa pequena quantidade (uma colher de chá) de um produto alimentar doce adequado, para mascarar o sabor amargo, tal como: xarope de chocolate com ou sem açúcar, mel, açúcar mascavado claro ou açúcar de mesa dissolvido em água, leite condensado doce, puré de maçã ou iogurte.

A mistura deve ser administrada imediatamente após a sua preparação.

Dose inferior a 75mg

Para crianças que necessitam de dose inferior a 75 mg, recomenda-se o seguinte procedimento:

- Abrir cuidadosamente a cápsula vertendo o seu conteúdo num pequeno recipiente;
- Adicionar, com o auxílio de uma seringa graduada, 5ml de água. Agitar durante cerca de dois minutos;
- Retirar para a seringa a quantidade exacta da mistura, correspondente à dose adequada ao peso do doente (Quadro 5);
- Num segundo recipiente adicione à mistura uma pequena quantidade (uma colher de chá no máximo) de um produto alimentar doce adequado (ponto 5.1), para mascarar o sabor amargo. O mel só deve ser usado em crianças de idade superior a dois anos. Misture bem;
- Administrar a totalidade do conteúdo deste segundo recipiente imediatamente após a sua preparação. Se permanecer alguma mistura no recipiente deite uma pequena quantidade de água e volte a administrar.

4.2 Solução aquosa de fosfato de oseltamivir (75mg/5ml) para administração oral

O fosfato de oseltamivir é fornecido sob a forma de pó para reconstituição com água potável, até aos 50ml (marca no rótulo) ou já em solução aquosa.

Após a reconstituição, 5ml de solução aquosa correspondem a 75mg de oseltamivir. A solução aquosa pode ser conservada durante duas semanas à temperatura ambiente (não acima dos 25°C) e durante três semanas no frigorífico (2 a 8°C).

Deve ser assinalado no rótulo se a prescrição foi feita para quimioprofilaxia (1toma/dia durante 10 dias) ou para terapêutica (2 tomas/dia durante 5 dias). A posologia também deve ser assinalada no rótulo, de acordo com a idade e o peso. O volume solução

Etapa de Mitigação
Diagnóstico, vigilância e tratamento

Actualizado em 18.01.10*

aquosa de fosfato de oseltamivir, por toma, para as crianças com menos de 40Kg, encontra-se discriminado no Quadro 6.

Quadro 6. Volume de Tamiflu® e água ou de fosfato de oseltamivir solução aquosa, para cada dose, para crianças < 40Kg

Peso	Dose	Volume para cada dose
Menos de 10 kg	3 mg / Kg	Exemplo: Lactente de com 6 kg (3m/Kg/dose) Regra de 3 simples: 75 mg →5ml 18mg →X X = 18mg x 5ml / 75mg = 1,2 ml (se dose < 1ml utilizar seringa de insulina)
≥10 Kg e < 15 Kg	30 mg	2 ml
≥15 Kg e < 23 Kg	45 mg	3 ml
≥23 Kg e < 40 Kg	60 mg	4 ml

5. Teste de sensibilidade aos antivirais

Recomenda-se o estudo da sensibilidade aos antivirais na suspeita de resistência a estes fármacos, nomeadamente:

- quando a doença persiste ou se agrava para além dos 5 dias de tratamento;
- quando surgem sintomas de síndrome gripal no decurso de quimioprofilaxia, principalmente em doentes imunodeprimidos.

Nota adicional - Presença de co-infecções

- A presença de co-infecção viral ou bacteriana deve ser considerada, e a decisão de iniciar terapêutica antiviral não deve excluir a necessidade de outras investigações ou tratamentos, se clinicamente justificados.

Para além da pneumonia causada directamente pela replicação do vírus nas vias aéreas inferiores, há actualmente evidência que a pneumonia por co-infecção bacteriana (especialmente *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, alguns dos quais metilino-resistentes) pode contribuir para uma forma grave e progressiva. Sendo estas co-infecções mais frequentes do que inicialmente reconhecido, a terapêutica antimicrobiana empírica e precoce da pneumonia adquirida na comunidade deve ser ponderada em função da clínica apresentada por cada doente.

- Especial atenção deve ser dada aos doentes provenientes de regiões onde doenças endémicas podem ter formas de apresentação clínica semelhantes à gripe, nomeadamente dengue e malária. Nestas situações, se bem que possa ser iniciada a terapêutica antiviral, dado o contexto de pandemia, os exames tendentes ao esclarecimento diagnóstico não deverão ser adiados.