

The New England Journal of Medicine



Volume 343:1778-1787 Volume 343:1778-1787 14 de dezembro de 2000 Número 24



Prevenção e Tratamento da Influenza

Robert B. Couch, M.D.

A influenza é uma doença conhecida desde a antiguidade que continua a afligir amplos números de pessoas e causar muitas mortes no mundo. A epidemia anual e a contínua ameaça de uma pandemia constitui o principal problema de doença infecciosa.^{1,2,3,4,5,6,7,8} Embora a prevenção da disseminação do vírus pelas pessoas doentes e a remoção do vírus em circulação no ambiente poderia teoricamente contribuir para o controle da influenza, o controle efetivo requer o uso ideal de vacinas e drogas antivirais. No momento, uma vacina e quatro drogas antivirais estão aprovadas nos Estados Unidos e muitos outros países para a prevenção e tratamento da influenza. Uma vacina de vírus vivo atenuado está próxima de ser disponibilizada e outras vacinas e drogas antivirais estão em desenvolvimento.

Vacinas

Vacinas Inativadas

As vacinas inativadas atualmente disponíveis são preparadas de vírus crescidos em embriões de galinha; o vírus é inativado, o fluido alantóico é purificado para remover proteínas adventícias e o material é padronizado para conter 15 µg de proteína hemaglutinina para cada vírus.⁷ Os vírus influenza a serem contidos em cada vacina são determinados anualmente nos Estados Unidos pela Administração de Alimentos e Drogas (FDA em inglês); as vacinas atuais incluem dois subtipos de influenza A, o H1N1 e H3N2, e o influenza B. O marcador substituto estabelecido de imunidade para influenza é a quantidade de anticorpos séricos contra a proteína hemaglutinina na superfície do viróide^{9,10,11}; este anticorpo é o mediador principal da imunidade. A seleção anual dos vírus mais prováveis de contribuir para uma epidemia no inverno subsequente é baseada na ocorrência de um novo vírus "flutuante" que estiver causando surtos de influenza em alguma parte do mundo (as comparações sorológicas e genéticas são usadas para medir o grau de flutuação antigênica dos vírus candidatos), a avaliação dos "níveis de proteção" de anticorpo contra o novo vírus nas amostras séricas de pessoas vacinadas com a vacina distribuída recentemente, e a disponibilidade de uma cepa de alta produção para produção e de reagentes para padronização.

As recomendações para o uso anual de vacinas inativadas contra influenzavírus nos Estados Unidos são desenvolvidas pelo Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações do Centros de Controle e Prevenção de Doenças.⁷ Elas são orientadas não na direção da prevenção de

epidemias por influenza, porém mais apropriadamente direcionada para a prevenção de conseqüências graves da influenza; essas são a doença grave, a hospitalização e o óbito (Tabela 1). Os grupos para os quais a vacinação está recomendada atualmente incluem aproximadamente metade da população americana. Entre as adições recentes a esses grupos estão as pessoas de 50 anos ou mais, mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre de gestação durante a temporada da influenza, e pacientes com imunossupressão causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).⁷ A documentação da hospitalização aumentada e óbitos entre aqueles acima dos 45 anos de idade, paralelamente com um aumento nas condições de alto risco e uma indicação de que as taxas de imunização nestas pessoas têm estado baixas, levou o comitê consultivo a baixar a idade recomendada dos 65 anos ou mais para 50 anos ou mais.^{7,13} O excesso de óbitos entre mulheres gestantes foram documentados durante pandemias por influenza de 1018 e 1057, porém a evidência de um risco consistente foi fornecida apenas recentemente por um inquérito de taxas de hospitalização durante as epidemias de influenza.¹⁴ A taxa de hospitalização de mulheres no terceiro trimestre de gestação foi similar àquela de mulheres não gestantes com uma condição de alto risco. Embora os efeitos da influenza em pessoas infectadas pelo HIV sejam incertas, os dados disponíveis indicam que existe um risco aumentado em pacientes com imunossupressão.¹⁵ A quantidade de células CD4 podem fornecer uma avaliação do nível de imunossupressão, porém de acordo com as orientações atuais qualquer paciente que esteja recebendo terapia com droga antiretroviral deve também receber a vacina contra influenza.

Tabela 1. Grupos Alvos para a Vacinação Anual com Vacina Contra Influenzavírus*

Pessoas de alto risco para uma complicação devido à influenza

- Pessoas ≥ 50 anos de idade[†]
- Residentes de estabelecimentos de assistência prolongada
- Adultos e crianças com doença cardiovascular ou pulmonar crônica (incluindo a asma)
- Adultos e crianças que necessitam assistência devido a doença metabólica crônica, disfunção renal, hemoglobinopatia ou imunossupressão (incluindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana)
- Crianças (de 6 meses a 18 anos) recebendo terapia prolongada com aspirina (um fator de risco para a síndrome de Reye)
- Mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre de gestação durante a temporada da influenza (usualmente de dezembro a março)

Pessoas que possam transmitir a influenza àqueles em alto risco

- Pessoal da assistência à saúde
- Empregados de estabelecimentos de assistência prolongada
- Empregados de residências para pessoas de alto risco
- Prestadores de assistência domiciliar de pessoas em alto risco
- Membros domiciliares (incluindo crianças) de pessoas em alto risco

Grupos a considerar para a vacinação

- Pessoas de alto risco viajando para locais onde o influenzavírus possa estar circulando
 - Pessoas prestando serviços essenciais comunitários
 - Qualquer pessoa que deseje reduzir o risco de infecção pelo influenza
-

*Essas recomendações estão adaptadas para aquelas do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações.⁷

[†]Em 2000, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações ampliou suas recomendações para as vacinas contra influenza para incluir todas as pessoas de 50 a 64 anos de idade. Esta recomendação foi baseada em parte em uma ação para aumentar a cobertura vacinal das pessoas neste grupo etário com condições de alto risco. No contexto de uma possível escassez de vacina, seria apropriado para planos contingenciais focalizar principalmente a vacinação de pessoas com condições de alto risco ao invés de todos os membros deste grupo etário.¹²

Eficácia

As dosagens recomendadas da vacina variam de acordo com o grupo etário (Tabela 2). As crianças saudáveis em idade escolar e adultos quase uniformemente têm respostas de anticorpos séricos à vacinação.^{10,11,16,17,18} As crianças pré-escolares, pessoas idosas e pessoas que estejam imunocomprometidas respondem menos bem.^{18,19,20}

Tabela 2. Dosagem da Vacina Contra Influenza de Acordo Com o Grupo Etário*

Grupo Etário	Produto [†]	Dose (em ml)	Nº de Doses	Via [‡]
6-35 meses	Apenas parte do vírus	0,25	1 ou 2	IM
3-8 anos	Apenas parte do vírus	0,5	1 ou 2	IM
9-12 anos	Apenas parte do vírus	0,5	1	IM
>12 anos	Vírus inteiro ou parte	0,5	1	IM

*As doses estão adaptadas para aquelas do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações.⁷

[†]Quatro fabricantes atualmente distribuem uma vacina com porção do vírus (ou subunidade ou subviróide) e um desses também distribui uma vacina de vírus inteiro nos Estados Unidos. Todas são de potência igual. Apenas a vacina de parte do vírus (ou subunidade ou subviróide) está recomendada para crianças, porque as crianças têm tido reações excessivas à vacinas de vírus inteiro no passado. Duas doses são recomendadas para crianças menores de nove anos de idade, a menos que elas tenham sido vacinadas anteriormente.

[‡]IM significa intramuscular.

A eficácia relatada das vacinas inativadas contra influenzavírus tem variado consideravelmente desde sua introdução. Em anos recentes, entretanto, as vacinas bem definidas têm induzido proteção contra a doença específica ao influenzavírus em 70 a 100 por cento dos adultos saudáveis quando os vírus na vacina e aqueles que estão causando a epidemia estão pareados antigenicamente; a frequência de proteção tem sido baixa na ausência de um pareamento e entre crianças jovens e os idosos (30 a 60 por cento).^{18,21,22,23,24,25,26} Entre os idosos, entretanto, a proteção contra pneumonia, hospitalização e óbitos permanece alta.^{23,24} A vacina inativada contra influenzavírus pode também reduzir a incidência de otite média em crianças jovens durante a temporada da influenza.²⁷

Em estudos em uma comunidade americana,^{28,29,30} as pessoas idosas vacinadas consistentemente tiveram frequências mais baixas de hospitalização devido à doença respiratória, insuficiência cardíaca congestiva e óbito devido a qualquer causa que as pessoas idosas não vacinadas (Tabela 3). Quando os pacientes foram estratificados de acordo com a doença latente como de alto risco, intermediário, ou baixo risco para complicações graves devido à influenza, todos os grupos se beneficiaram da vacinação. Um estudo de pessoas idosas com doença pulmonar crônica que foi realizado de 1993 a 1996 revelou que as vacinas inativadas contra influenzavírus estavam associadas com uma redução em 52 por cento nas hospitalizações por pneumonia ou influenza, uma redução de 70 por cento nos óbitos devido a todas as causas, e reduções em visitas ambulatoriais por pneumonia ou influenza e por todas as condições respiratórias de 36 por cento e 11 por cento, respectivamente.³¹ Uma análise de trabalhadores da saúde adultos revelou a redução na incidência de doença do trato respiratório superior, em visitas a clínicos por doença do trato respiratório superior e em dias de doença por doença do trato respiratório superior e

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

3

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 14/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

qualquer doença.²⁸ Graus similares de efetividade nos idosos e adultos saudáveis têm sido relatados por outros investigadores.^{18,19,24,32,33,34}

Tabela 3. Efetividade da Vacinação contra Influenza

Grupo e Variável	Redução Entre Pessoas Vacinadas
	Percentual
Pessoas ? 65 anos*	
Hospitalizações por doença respiratória aguda ou crônica	32
Hospitalizações por pneumonia e influenza	39
Hospitalizações por insuficiência cardíaca congestiva	27
Óbitos por todas as causas	50
Pessoa saudável de 18 a 64 anos de idade†	
Doenças do trato respiratório superior	25
Visitas a médicos por doenças do trato respiratório superior	44
Dias de doença por doenças do trato respiratório superior	43
Dias de doença por todas as doenças	36

*Os dados, os quais estão adaptados de Nichol et al.,²⁹ vêm de comparações não randomizadas para cada ano de 1990 a 1996 representam 147.551 pessoas-período de observação.

†Os dados, que estão adaptados de Nichol et al.,²⁹ vêm de um experimento randomizado, duplo-cego, controlado com placebo envolvendo 849 pessoas, realizado em 1994 e 1995.

Efeitos Adversos

Cerca de 25 por cento dos adultos relatam dor leve no braço no local da vacinação por um a dois dias.^{35,36,37} As reações graves são raras. Os efeitos sistêmicos são relatados, porém não são mais freqüentes que com placebo. Em crianças jovens, entretanto, a febre pode surgir, particularmente se elas receberem a vacina de vírus inteiro.³⁸ Embora as vacinas inativadas contra influenzavírus estejam contra-indicadas para pessoas que sejam hipersensíveis a ovos, o risco de reações imediatas de hipersensibilidade parece ser baixo.³⁹ O preservativo timerosal na vacina pode provocar uma reação de hipersensibilidade do tipo retardada.

A vacina inativada contra influenzavírus esteve associada com a ocorrência de síndrome de Guillain-Barré durante o programa de imunizações contra a influenza suína em 1976.⁴⁰ Entretanto, estudos nos anos subseqüentes não confirmaram essa relação.^{41,42} Uma relação similar novamente foi relatada recentemente, porém o risco calculado foi apenas de um caso adicional de síndrome de Guillain-Barré por um milhão de pessoas vacinadas, um risco menor que da influenza grave em grupos de todas as idades e particularmente entre pessoas de alto risco para complicações.⁴³ As preocupações sobre a síndrome de Guillain-Barré não devem deter as pessoas de receberem uma vacina inativada contra influenzavírus.

Implementação

Por anos, apenas uma estimativa de 20 por cento das pessoas de alto risco para complicações graves da influenza foram vacinadas a cada ano.⁴⁴ Nos anos recentes, entretanto, um foco sobre os idosos tem trazido a taxa para este grupo para 70 por cento.⁷ A proposta global para 2010 é 90 por cento.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 14/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

Em contraste com o progresso entre as pessoas idosas, menos de 50 por cento das pessoas jovens com doença cardíaca, doença pulmonar, ou outros distúrbios crônicos têm sido vacinadas nos anos recentes.⁷ aumentar as taxas de vacinação nesses grupos é uma alta prioridade. A vacinação de pessoas saudáveis, tais como prestadores de assistência à saúde, que são transmissores potenciais da influenza para outros é também importante.^{45,46} Em um inquérito recente realizado em asilos, 83 por cento dos residentes, porém apenas 46 por cento do pessoal, tinha sido vacinado.⁴⁷

Relatórios do Comitê Consultivo Nacional sobre Vacinas⁴⁸ e do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações⁷ identificam inúmeras estratégias para a implementação de programas de vacinação. Eles envolvem educação, organização e remuneração. Os prestadores de assistência à saúde e o público devem ser alertados a respeito das recomendações referentes à vacinação contra a influenza, seus benefícios e seus efeitos colaterais; o sistema de atenção à saúde deve implementar um sistema organizado para a disponibilização da vacina; e os mecanismo público e privado para pagamento aos prestadores de assistência e os custos de reembolso devem ser colocados como incentivos para o fornecimento da vacinação.

Vacina de Vírus Vivo Atenuado

Uma vacina de vírus vivo atenuado contra a influenza está para ser aprovada nos Estados Unidos. As cepas atenuadas principais do influenza tipo A e B foram desenvolvidas por passagem serial em células de embrião de galinha a 25°C até que se tornaram adaptadas ao frio.⁴⁹ As cepas vacinais são preparadas por uma recombinação natural de segmentos genéticos da cepa principal e uma suposta cepa epidêmica, seguida pela seleção para uma cepa com genes para hemaglutinina e neuraminidase da suposta cepa epidêmica e os genes restantes de uma mãe adaptada ao frio. A vacina é administrada por via intranasal por atomização e induz sintomas leves do trato respiratório superior em cerca de 10 a 15 por cento das pessoas.^{37,50}

Vários estudos têm demonstrado a segurança, imunogenicidade e eficácia dessas vacinas na prevenção da influenza em adultos jovens, nos quais a eficácia tem sido cerca da mesma que aquela das vacinas inativadas contra o influenzavírus.^{37,51,52} Em um estudo recente envolvendo trabalhadores adultos da saúde, a vacinação com vírus vivo atenuado levou a reduções de 19 a 24 por cento na ocorrência de doença, reduções de 8 a 28 por cento em dias perdidos de trabalho e reduções de 25 a 41 por cento em visitas a prestadores de assistência à saúde, como comparado com placebo.⁵³ Em um estudo envolvendo crianças de um a cinco anos, a vacinação foi bem tolerada e conferiu proteção contra a influenza em cerca de 90 por cento dos receptores.⁵⁰ Além disso, ocorreram menos 30 por cento dos casos de otite média febril e menos 21 por cento de doenças febris no grupo vacinado. A revacinação de crianças no ano seguinte conferiu proteção contra um vírus “flutuante” em 86 por cento deles.⁵⁴

Assim, a vacina de vírus vivo atenuado contra influenza que vem sendo testado extensivamente quanto à segurança e eficácia deve estar disponível em breve. Será de utilidade para a prevenção de influenza em crianças jovens e fornecerá uma alternativa para as vacinas inativadas atuais para crianças com mais idade e adultos jovens.

Drogas Antivirais

A decisão de prescrever uma droga antiviral para a prevenção ou tratamento da influenza deve ser baseada na prova ou forte probabilidade de que uma pessoa será exposta ou tenha uma infecção pelo influenzavírus. A prova de que uma epidemia está em progresso é mais bem fornecida pela vigilância virológica de pessoas doentes.^{2,5} O uso de um teste diagnóstico rápido pode facilitar as decisões a respeito do tratamento para pacientes individualmente, como também nas decisões a respeito da profilaxia durante um surto institucional. Vários kits diagnósticos estão disponíveis comercialmente; a sensibilidade deles para a detecção da influenza é alta (aproximadamente 90 por cento) para crianças hospitalizadas com a doença aguda, porém apenas moderada a baixa para adultos e pessoas com a doença menos grave.^{55,56} Apenas o ensaio de reação em cadeia de polimerase transcriptase reversa tem uma sensibilidade similar àquela que da cultura viral, porém o método ainda não está disponível comercialmente.⁵⁶ Os testes rápidos devem ser usados para todos os pacientes hospitalizados com uma doença respiratória aguda durante o período epidêmico. Um teste positivo fornece um diagnóstico e os dados podem ser usados para controlar a infecção em hospitais, que orienta a terapia e que auxilia a determinar o prognóstico para um determinado paciente. O uso de um teste diagnóstico rápido na clínica não é necessário para a iniciação da terapia com droga antiviral em pacientes com casos típicos de influenza febril durante o período epidêmico, porém pode ressegurar que essa terapia seja apropriada para pacientes com outras síndromes respiratórias agudas. Uma vantagem adicional de se obter um diagnóstico rápido e específico é que isto permite aos clínicos suspender antibióticos com confiança.

Amantadine e Rimantadine

A amantadine e rimantadine são drogas antivirais relacionadas, com um mecanismo de ação similar. Ambas são efetivas contra os vírus influenza A apenas (Tabela 4)

Tabela 4. Drogas Antivirais para Prevenção ou Tratamento da Influenza

Droga Antiviral	Nome Comercial	Tipo do Influenza	Aprovado para Profilaxia	Aprovado para Terapia	Custo (\$)*	Idades Aprovadas
Amantadine	Symmetrel Generic	A	Sim	Sim	9,83	? 1 ano
Rimantadine	Flumadine	A	Sim	Sim	1,72 18,87	? 1 ano para profilaxia ? 18 anos para tratamento
Zanamivir	Relenza	A e B	Pendente	Sim	44,40	? 7 anos
Oseltamivir	Tamiflu	A e B	Pendente	Sim	53,00	? 18 anos

*Os custos citados são para um tratamento com duração de cinco dias.⁸⁷

Ação Antiviral

A amantadine e rimantadine inibem o crescimento do vírus influenza A in vitro em concentrações de menos que 1 µg por milímetro e ambas são efetivas para a prevenção e tratamento da influenza tipo A em animais.^{58,59,60,61} Elas não são efetivas contra o influenza B. Essas drogas atuam bloqueando um canal de íon formado pela proteína M2 que rodeia a

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 14/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

membrana viral.⁶² Durante o estágio inicial da replicação viral, o vírus é mantido dentro de vesículas endocíticas, nas quais o pH cai à medida que o íon hidrogênio entra. Os íons de hidrogênio passam através do canal M2 para o interstício da partícula viral e promove a dissociação da proteína M1 dos complexos ribonucleoprotéicos de forma que a ribonucleoproteína possa entrar no núcleo celular e iniciar a replicação.⁶³ A amantadine e rimantadine entram no canal do íon e bloqueiam a penetração dos íons hidrogênio que é necessário para a dissociação de M1 e ribonucleoproteína.^{64,65}

Farmacocinética

A amantadine é absorvida rapidamente e quase que completamente e leva aproximadamente duas horas para alcançar o pico de contração plasmática; o pico de concentração plasmática é 50 por cento maior em pessoas idosas que em adultos jovens.⁵⁸ A maior parte da amantadine é excretada na urina e a vida média em adultos jovens é cerca de metade da vida média em pessoas idosas (Tabela 5). A rimantadine é também absorvida quase que completamente após uma dose oral, porém sua absorção é mais lenta que a da amantadine.⁵⁸ O tempo de pico de concentração plasmática é cerca de duas vezes que da amantadine e o pico de concentração é cerca de metade do da amantadine. A rimantadine é metabolizada e excretada na urina, com uma vida média de cerca de 30 horas em adultos jovens e idosos.

Tabela 5. Propriedades Farmacológicas das Drogas Antivirais para Influenza

Droga	Via	Dose Diária			Apresentação disponível	Vida média no plasma		Efeitos adversos mais comuns
		Crianças	Adultos	Idosos		Adultos	Idosos	
Amantadine	Oral	5mg/kg de peso (1-9 anos)†	200 mg‡	100 mg‡	Tabletes e xarope	15 Horas	30	Sintomas GI e SNC
Rimantadine	Oral	5mg/kg de peso (1-9 anos)†	200 mg‡	100 mg‡	Tabletes e xarope	30	30	Sintomas GI
Zanamivir	Inalação oral	20mg	20mg	20mg	Por para uma inalação	NA	NA	Nenhum
Oseltamivir	Oral	Pendente	150mg‡	150mg‡	Cápsulas	6-10	6-10	Sintomas GI

*GI significa gastrointestinal, SNC sistema nervoso central e NA não aplicável

†A dose diária em crianças não deve exceder a 150 mg

‡A dose deve ser reduzida em pessoas com insuficiência renal.^{68,69,86,87}

Efeitos Adversos

A amantadine estimula a liberação de catecolaminas, enquanto que a rimantadine não provoca esse efeito, que presumivelmente contribui para os proeminentes efeitos colaterais da amantadine no sistema nervoso central.⁶⁶ Ela causa ansiedade, depressão, insônia e outros efeitos colaterais no sistema nervoso central em cerca de 10 por cento dos indivíduos normais; altas concentrações plasmáticas podem induzir alucinações e convulsões.^{58,67,68} Cerca de 2 por cento das pessoas que recebem rimantadine referem efeitos colaterais no

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

7

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 14/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

sistema nervoso central. A amantadine e rimantadine ocasionalmente causam náuseas, vômitos e dispepsia.^{67,69} Os efeitos adversos de ambas as drogas estão correlacionados com as concentrações plasmáticas e desaparecem quando a terapia é suspensa. Em um estudo envolvendo estudantes colegiais, os sintomas do sistema nervoso central foram referidos em 4 por cento daqueles que receberam placebo, 6 por cento daqueles que receberam rimantadine e 13 por cento daqueles que receberam amantadine.⁶⁸ Em um estudo envolvendo crianças, a incidência de efeitos adversos no grupo que recebeu rimantadine foi similar àquele no grupo que recebeu placebo.⁷⁰

Eficácia

A amantadine e rimantadine são efetivas para a prevenção da infecção e doença pelo influenza A (Tabela 4). A taxa de proteção contra a infecção pelo influenzavírus tem variado de 0 a 90 por cento e a taxa de proteção contra a doença influenza tem variado de 0 a 100 por cento, porém a profilaxia com a droga usualmente previne cerca de 50 por cento das infecções e 70 a 90 por cento das doenças.⁵⁸ Conseqüentemente, para a prevenção, essas drogas antivirais são tão efetivas quanto a vacina inativada quando administradas diariamente durante o período de exposição. Em uma revisão recente a efetividade média da amantadine e rimantadine para a prevenção de doença influenza confirmada foi 61 a 72 por cento, respectivamente.⁷¹

A amantadine e rimantadine são efetivas para o tratamento da influenza A, desde que a administração da droga seja iniciada durante os primeiros dois dias de doença.^{67,69} Vinte e quatro de vinte e cinco estudos de tratamento envolvendo adultos e crianças saudáveis relataram efeitos benéficos sobre os sintomas e sinais da influenza e na maioria dos estudos ocorrem uma redução na quantidade de vírus presente nas secreções.⁵⁸ Em uma comparação direta em estudantes colegiais, a eficácia das duas drogas antivirais foi similar.⁷² Em geral, as doenças são encurtadas por cerca de um dia em pacientes tratados com amantadine e rimantadine.

Dosagem

A amantadine e rimantadine estão disponíveis apenas em tabletes ou xarope para administração oral. As doses diárias recomendadas podem ser administradas de uma vez ou dividida em duas (Tabela 5). A dose da amantadine deve ser reduzida em pacientes com qualquer insuficiência renal, porém a da rimantadine necessita ser reduzida apenas em pacientes com eliminação de creatinina de 10 ml por minuto ou menos.^{7,67,69}

Resistência à Droga

As mutações levando a uma alteração no aminoácido no canal M2 do vírus pode levar à resistência a amantadine e rimantadine.^{64,65} As cepas que desenvolvem uma resistência a uma droga é também complementarmente resistente à outra droga. Essas cepas se desenvolvem rapidamente durante o tratamento e têm sido reconhecida em cerca de 25 a 35 por cento dos pacientes tratados.⁷³ As pessoas imunocompetentes que estejam infectadas com um vírus resistente à droga não têm uma doença prolongada ou uma exacerbação da doença, e a infecção e a doença são similares àquela em pacientes infectados por cepas virais suscetíveis às drogas.^{73,74} Embora não tenha sido demonstrado, parece provável que o vírus resistente à droga poderia se tornar dominante em um surto localizado.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 14/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

Cada novo influenzavírus que aparece é considerado ter surgido de uma fonte única. A probabilidade de que um desses novos vírus teria adquirido seu segmento genético M2 de um vírus resistente é atualmente remota. As cepas com resistência induzida à droga que emergem durante uma temporada devem progressivamente desaparecer à medida que elas são substituídas por novos vírus sensíveis.⁷⁵ Não obstante, o potencial para emergência de resistência naturalmente existe, considerando que a resistência tem sido detectada em alguns isolados de H1N1 que ocorrem naturalmente coletados entre 1933 e 1945, muito antes da introdução da amantadine (Bean WJ: comunicação pessoal). também, 16 de 2017 isolados de 43 países e territórios foram resistentes e a resistência de 8 desses isolados não foi atribuível ao tratamento com amantadine e rimantadine ou exposição a pessoas tratadas.⁷⁶

Zanamivir e Oseltamivir

O zanamivir e o oseltamivir são drogas antivirais relacionadas com um mecanismo similar de ação e uma taxa similar de efetividade contra os vírus influenza A e B (Tabela 4).^{77,78,79,80,81} Ambas são inibidoras da neuraminidase; assim são análogas do ácido *N*-acetilneuramínico (o receptor de superfície celular para os influenzavírus), e seu desenho foi baseado no conhecimento da estrutura terciária da neuraminidase do viróide.^{77,78,82}

Ação Antiviral

O ácido *N*-acetilneuramínico é um componente de mucoproteínas nas secreções respiratórias; o vírus se liga ao muco, porém a eluição causada pela atividade da neuraminidase permite que o vírus penetre na superfície das células.⁸³ A inibição da neuraminidase previne a infecção. A neuraminidase é também necessária para a liberação ideal do vírus de células infectadas, uma ação que aumenta a disseminação do vírus e a intensidade da infecção.⁸³ A inibição da neuraminidase diminui a probabilidade de que a doença ocorra e reduz a gravidade de qualquer doença que se desenvolva.

Farmacocinética

O zanamivir é inalado através da boca em uma taxa de alto fluxo (Tabela 5).⁸⁴ Estudos cintigráficos indicam que 78 por cento de uma dose de zanamivir é depositada no orofaringe, enquanto que apenas 15 por cento alcança as passagens traqueobronquiais e os pulmões.⁸⁴ Embora a concentração inibitória de 90 por cento nos ensaios de cultura celular tenham variado de 0,05 a mais de 100 µM, a concentração nas secreções devem exceder àquela necessária para a inibição da maioria das cepas de influenzavírus.⁸⁶ A droga absorvida é excretada inalterada na urina.⁸⁵

O oseltamivir é administrado oralmente; um percentual estimado de 75 por cento da dose entra no sistema circulatório à medida que o carboxilato de oseltamivir após isto tem sido convertido por enzimas hepáticos.⁸⁷ As reduções na dose são recomendadas para pessoas com uma liberação de creatinina de menos que 20 ml por minuto, porém orientações precisas para uso em pessoas com insuficiência renal não estão ainda disponíveis.⁹⁷ Atualmente, nenhum outro ajuste da dose é recomendado.

Efeitos Adversos

Vários efeitos colaterais leves foram relatados em menos de 5 por cento das pessoas que receberam zanamivir, porém as frequências foram similares em grupos que receberam placebo.⁸⁶ Em 11 pacientes com asma de leve a moderada, o zanamivir não reduziu a função pulmonar ou aumento à falta de resposta das vias aéreas a metacolina, porém o zanamivir deve ser usado cautelosamente em pacientes com doença respiratória crônica porque pode causar broncoespasmo e reduções no fluxo aéreo.^{86,88}

O oseltamivir tem causado náuseas e vômitos em cerca de 10 por cento das pessoas tratadas; não obstante, a maioria continuou fazendo uso da droga.^{87,89,90} Quando o oseltamivir é tomado com alimento, a incidência de efeitos colaterais gastrintestinais é reduzido e a farmacocinética não são alterados,^{87,91} Nenhum outro efeito adverso tem sido atribuído ao oseltamivir e nenhuma interação com outra droga tem sido identificada para o zanamivir ou oseltamivir.

Eficácia

O zanamivir e oseltamivir estão aprovados para tratamento da influenza apenas em pessoas que tenham estado sintomáticas por pelo menos dois dias.^{86,87} Em geral, os sintomas da influenza desapareceram 1 a 1,5 dias mais cedo nos grupos tratados com a droga que nos grupos de placebo e o benefício clínico foi associado com reduções na duração ou quantidade de vírus nas secreções dos pacientes.^{79,80,81,90,93} Em alguns estudos a frequência de complicações como sinusite, bronquite purulenta, otite média e outras infecções requerendo terapia antibiótica foi reduzida nas pessoas saudáveis e de alto risco, porém a frequência de pneumonia foi muito baixa para ser avaliada significativamente.^{79,80,81,90}

O zanamivir em uma dose de 10 mg uma vez ao dia e o oseltamivir em uma dose de 75 mg uma vez ao dia também preveniram a influenza quando administradas antes da exposição durante uma epidemia comunitária.^{89,93} As duas drogas tiveram taxas similares de efetividade na prevenção da infecção (30 por cento e 50 por cento, respectivamente) e na prevenção da doença (67 por cento e 84 por cento, respectivamente). Em um estudo no qual o oseltamivir foi administrado a membros familiares expostos de 12 anos ou mais, a influenza foi prevenida em 89 por cento das famílias⁹⁴; em um outro estudo, no qual o zanamivir foi administrado ao paciente índice e a membros familiares expostos de 5 anos e mais, novos casos foram prevenidos em 79 por cento.⁹⁵ Em um estudo no qual o oseltamivir foi administrado a residentes de asilos por seis semanas, a redução na infecção por influenza naqueles que receberam a droga foi 92 por cento.⁹⁴ Considerando que quase todos os residentes de asilos tinham sido vacinados, o benefício foi um adicional àquele da vacina.

Resistência à Droga

A resistência aos inibidores da neuraminidase pode se desenvolver devido a uma resistência à ligação da droga e a inibição da atividade da neuraminidase ou por causa de uma redução na afinidade de ligação do receptor da hemaglutinina de forma que a atividade da neuraminidase não tenha efeito sobre a liberação do vírus das células infectadas.^{86,87,94,96,97,98} Mutações levando a resistência da neuraminidase ao oseltamivir têm ocorrido em cerca de 1,5 por cento das pessoas tratadas, porém as mutações de resistência

não foram detectadas em experimentos do zanamivir.^{86,87,94,95} Entretanto, as mutações na hemaglutina e neuraminidase ocorreram em um paciente imunocomprometido com infecção pelo vírus influenza B que foi tratado por duas semanas com zanamivir.⁹⁸ A recuperação de pacientes imunocompetentes nos quais se desenvolveram cepas resistentes foi similar àquela de outros pacientes tratados e estudos em animais têm sugerido que as cepas resistentes são alto atenuadas.^{94,97}

Recomendações para Uso de Drogas Antivirais

As recomendações para uso de drogas antivirais são dadas na Tabela 6. A prioridade mais alta é para a profilaxia em pessoas que estejam em alto risco para complicações graves, porém que não tenham sido vacinadas. As pessoas com imunodeficiência devem ser vacinadas, porém devido a baixa resposta imunológica, elas devem também receber uma droga antiviral durante o período epidêmico. A profilaxia em membros vacinados de grupos de alto risco, particularmente pessoas idosas, deve ser considerada, porque a combinação da vacina e uma droga antiviral aumentam a proteção contra a influenza.^{94,99} a profilaxia para aqueles expostos em seus domicílios devem também ser considerados devido a alta eficácia da profilaxia naquelas pessoas.^{94,95}

Tabela 6. Recomendações para Uso Clínico das Drogas Antivirais

PROFILAXIA

Pessoas de alto risco não vacinadas

Pessoas de alto risco nas quais foi administrada a vacina após o início da epidemia* (por 2 semanas para aqueles >9 anos de idade, por 6 semanas para aqueles ≤8 anos de idade)

Pessoas de alto risco vacinadas, quando o vírus vacinal e o vírus epidêmico tiverem um baixo pareamento antigênico

Pessoas com imunodeficiência

Pessoas não vacinadas cuidando de pessoas de alto risco e aqueles residindo em domicílios com pessoas de alto risco

Todos os residentes e membros de equipe de instituições de assistência prolongada onde existam pessoas de alto risco durante um surto institucional (por >14 dias)

Considerar para pessoas expostas em domicílio

Considerar para pessoas de alto risco vacinadas, para garantir a profilaxia ideal

TRATAMENTO

Todas as pessoas de alto risco nas quais a influenza se desenvolver

Pessoas com influenza grave

Considerar para outros com influenza que desejem encurtar a duração da doença

*Essas pessoas devem usar drogas antivirais profilaticamente para proteção durante o período antes que uma resposta imunológica tenha ocorrido.

Todos os membros de um grupo de alto risco nos quais a influenza clínica se desenvolver devem ser tratados, independente do estado vacinal. O tratamento tem se mostrado efetivo apenas quando é iniciado durante os primeiros dois dias após o início dos sintomas, porém

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 14/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

devido ao risco aumentado de complicações, o que pode ser reduzido pelo tratamento com zanamivir ou oseltamivir,^{79,80,81,90} é razoável considerar o tratamento de pessoas de alto risco que apresentem influenza febril no terceiro ou quarto dia de doença. Um benefício potencial do tratamento de pessoas com influenza é uma redução na transmissão; essa redução ocorreu em um estudo familiar no qual apenas o paciente índice foi tratado com amantadine ou rimantadine.⁴

Seleção de uma Droga Antiviral

Apenas a amantadine e rimantadine são aprovadas para profilaxia e elas são efetivas apenas para proteção contra a influenza A. A eficácia e o risco da resistência à droga são similares com as duas drogas. Quando elas forem aprovadas para profilaxia, o zanamivir e oseltamivir fornecerão mais opções; entretanto, a menos que seus preços sejam diminuídos, o custo da administração prolongada será maior e não existe vantagem clara de seu uso para epidemias por influenza A. Essas drogas, entretanto, são a única opção para a prevenção do influenza B.

Considerando que o desenvolvimento de vírus resistente à droga não tem sido um problema entre as pessoas que recebem amantadine ou rimantadine para profilaxia, porque sua eficácia é similar àquela do zanamivir e oseltamivir, e porque o custo é substancialmente menor, a amantadine e rimantadine são preferidas para profilaxia contra o influenza A. A rimantadine é a mais segura das duas, porém a amantadine custa menos. Para o influenza B, a zanamivir ou oseltamivir podem ser administradas. A oseltamivir é mais fácil de administração, consideração que a administração do zanamivir requer boa coordenação física, boa função pulmonar e uma compreensão das técnicas de inalação necessárias. Estudos comparativos diretos das várias drogas antivirais em termos de segurança e efetividade poderiam alterar essas recomendações.

Para o tratamento, a amantadine está aprovada para adultos e para crianças que tenham pelo menos um ano de idade. A rimantadine está aprovada apenas para adultos, porém pode também ser administrada seguramente em crianças a partir de um ano de idade; a zanamivir está aprovada para adultos e para crianças a partir dos sete anos de idade, porém a oseltamivir está atualmente aprovada apenas para adultos. Embora a zanamivir e oseltamivir custem mais que a amantadine e rimantadine, elas são preferidas para tratamento por causa de sua efetividade contra o influenza B, considerado que os dados sugerem que elas têm menores taxas de complicação, e porque elas são associadas com um risco menor de resistência a droga. O desenvolvimento de resistência a amantadine ou rimantadine e a transmissão de vírus resistente para outras pessoas tem sido demonstrado em famílias e estabelecimento de assistência prolongada.^{73,74,100} Se as cepas resistentes aos inibidores da neuraminidase que surgem durante o tratamento forem transmissíveis e capazes de induzir doença, a profilaxia com amantadine ou rimantadine ainda será efetiva contra as cepas de influenza A. Não existem dados sugerindo que o tratamento por mais de cinco dias seja benéfico e que o risco de vírus resistente à droga aumenta com o tempo, particularmente entre pessoas imunocomprometidas. O tratamento deve desta forma provavelmente não exceder 10 a 14 dias, independente do estado clínico do paciente.

Estabelecimentos de Assistência Prolongada

Os surtos em estabelecimentos de assistência prolongada podem envolver 20 a 70 por cento dos residentes, com altas taxas de mortalidade.⁴⁷ O método principal para prevenção é a vacinação anual, porém muitas pessoas idosas frágeis têm uma resposta fraca à vacina e os surtos ainda ocorrem.²¹ A vacinação do pessoal desses estabelecimentos é importante porque os estabelecimentos com altas taxas de vacinação entre membros de equipes têm taxas de mortalidade menores entre os residentes que os estabelecimentos com baixas taxas, independente do estado vacinal dos residentes.^{45,46} Embora a vacinação seja a ferramenta mais importante para a prevenção da influenza, as drogas antivirais são de utilidade quando ocorrem os surtos. A droga antiviral deve ser dada a todos os residentes, independente do estado vacinal e a todos os membros não vacinados da equipe. Para os surtos de influenza A, a rimantadine é preferível porque está associado com menos efeito adverso que a amantadine, porém a amantadine é aceitável e mais barata. A zanamivir tem se demonstrado capaz de controlar surtos, porém a oseltamivir deve também ser efetiva.^{94,101} A profilaxia por 14 dias ou até 7 dias após o início do último caso confirmado de influenza parece ser adequada.¹⁰² A restrição do número de visitantes ao estabelecimento, diminuindo o contato entre os residentes, a exigência de que os membros da equipe doentes permaneçam em domicílio e o isolamento dos residentes doentes são práticas recomendadas, as quais podem contribuir para o controle de surtos.¹⁰³

Conclusões

A quantidade expandida de ferramentas para o controle da influenza oferece a oportunidade para substanciais reduções no impacto desta infecção. A vacinação ampliada e o uso ideal das drogas antivirais devem levar a uma redução notável em hospitalizações e óbitos atribuíveis a influenza. A introdução de uma vacina de vírus vivo atenuado, os melhoramentos nas vacinas inativadas e a possibilidade de desenvolvimento de outras drogas antivirais devem reduzir a freqüência das epidemias de influenza e o perigo das infecções por influenza.

Apoiado por contratos do Serviço de Saúde Pública (NO1-AI-32685, NO1-AI-15103, e NO1-AI-65298) do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas.

Dr. Couch tem servido como um consultor do Pasteur Merieux Connaught e Wyeth–Ayerst Laboratories, fabricantes das vacinas contra influenza.

Fonte de Informação

Do Departamento de Virologia e Microbiologia Molecular e do Departamento de Medicina Colégio Baylor de Medicina, Houston. Este artigo não necessariamente reflete as visões ou políticas do Departamento de Saúde e Serviço Social, nem a menção dos nomes de marcas, produtos comerciais ou organizações implicam no endosso pelo governo dos Estados Unidos.

Endereçar reimpressos a Dr. Couch at the Department of Molecular Virology and Microbiology, 1 Baylor Plaza, Houston, TX 77030, or at rcouch@bcm.tmc.edu.

Referências

1. Monto AS, Kioumeh F. The Tecumseh Study of Respiratory Illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971. *Am J Epidemiol* 1975;102:553-563.
2. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med* 1978;298:587-592.
3. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997;87:1944-1950.
4. Couch RB, Kasel JA, Glezen WP, et al. Influenza: its control in persons and populations. *J Infect Dis* 1986;153:431-440.
5. Monto AS, Koopman JS, Longini IM Jr. Tecumseh Study of Illness. XII. Influenza infection and disease, 1976-1981. *Am J Epidemiol* 1985;121:811-822.
6. Glezen WP, Couch RB. Influenza viruses. In: Evans AS, Kaslow RA, eds. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. 4th ed. New York: Plenum Medical Book, 1997:473-505.
7. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:1-38.
8. Simonsen L, Conn LA, Pinner RW, Teutsch S. Trends in infectious disease hospitalizations in the United States, 1980-1994. *Arch Intern Med* 1998;158:1923-1928.
9. Couch RB, Kasel JA. Immunity to influenza in man. *Annu Rev Microbiol* 1983;37:529-549.
10. Couch RB, Kasel JA, Six HR, Cate TR, Zahradnik JM. Immunological reactions and resistance to infection with influenza virus. In: Stuart-Harris C, Potter C, eds. *Molecular virology and epidemiology of influenza*, Beecham Symposium, London, 1983. London: Academic Press, 1984:119-53.
11. Kaiser L, Couch RB, Galasso GJ, et al. First International Symposium on Influenza and Other Respiratory Viruses: summary and overview: Kapalua, Maui, Hawaii, December 4-6, 1998. *Antiviral Res* 1999;42:149-175.
12. Delayed supply of influenza vaccine and adjunct ACIP influenza vaccine recommendations for the 2000-01 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:619-622.
13. Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980;112:798-811.
14. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094-1102.
15. Couch RB. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999;28:548-551.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

14

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 14/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

16. Parkman PD, Hopps HE, Rastogi SC, Meyer HM Jr. Summary of clinical trials of influenza virus vaccines in adults. *J Infect Dis* 1977;136:Suppl:S722-S730.
17. La Montagne JR, Noble GR, Quinnan GV, et al. Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine -- 1978. *Rev Infect Dis* 1983;5:723-736.
18. Couch RB, Keitel WA, Cate TR, Quarles JA, Taber LA, Glezen WP. Prevention of influenza virus infections by current inactivated influenza virus vaccines. In: Brown LE, Hampson AW, Webster RB, eds. *Options for the control of influenza III*. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1996:97-106.
19. Keitel WA, Cate TR, Couch RB, Huggins LL, Hess KR. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine* 1997;15:1114-1122.
20. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, van Furth R. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes. *AIDS* 1994;8:469-476.
21. Drinka JP, Gravenstein S, Krause P, Schilling M, Miller BA, Shult P. Outbreaks of influenza A and B in a highly immunized nursing home population. *J Fam Pract* 1997;45:509-514.
22. Ohmit SE, Arden NH, Monto AS. Effectiveness of inactivated influenza vaccine among nursing home residents during an influenza type A (H3N2) epidemic. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:165-171.
23. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985;253:1136-1139.
24. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-527.
25. Couch RB, Keitel WA, Cate TR. Improvement of inactivated influenza virus vaccines. *J Infect Dis* 1997;176:Suppl 1:S38-S44.
26. Piedra PA, Glezen WP. Influenza in children: epidemiology, immunity and vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis* 1991;2:140-6.
27. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445-448.
28. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889-893.
29. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-784.

30. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-1776.
31. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
32. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:908-913.
33. Govaert TME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-1665.
34. Meiklejohn G. Viral respiratory disease at Lowry Air Force Base in Denver, 1952-1982. *J Infect Dis* 1983;148:775-784.
35. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly: a randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:1139-1141. [Erratum, *JAMA* 1991;265:2810.]
36. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996;156:1546-1550.
37. Couch RB, Quarles JM, Cate TR, Zahradnik JM. Clinical trials with live cold-reassortant influenza virus vaccines. In: Kendal AP, Patriarca PA, eds. *Options for the control of influenza*. Vol. 36 of UCLA symposia on molecular and cellular biology. New York: Alan R. Liss, 1986:223-41.
38. Wright PF, Thompson J, Vaughn WK, Folland DS, Sell SHW, Karzon DT. Trials of influenza A/New Jersey/76 virus vaccine in normal children: an overview of age-related antigenicity and reactogenicity. *J Infect Dis* 1977;136:Suppl:S731-S741.
39. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998;133:624-628.
40. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979;110:105-123.
41. Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC. Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med* 1981;304:1557-1561.
42. Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB. Guillain-Barré syndrome in the United States 1979-1980 and 1980-1981: lack of an association with influenza vaccination. *JAMA* 1982;248:698-700.
43. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797-1802.

44. Influenza vaccination levels in selected states -- behavioral risk factor surveillance system, 1987. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989;38:124-133.
45. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. J Infect Dis 1997;175:1-6.
46. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. Lancet 2000;355:93-97.
47. Arden NH. Control of influenza in the long-term-care facility: a review of established approaches and newer options. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:59-64.
48. Fedson DS. Adult immunization: summary of the National Vaccine Advisory Committee Report. JAMA 1994;272:1133-1137.
49. Maassab HF, DeBorde DC. Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. Vaccine 1985;3:355-369.
50. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. N Engl J Med 1998;338:1405-1412.
51. Murphy BR. Use of live attenuated cold-adapted influenza A reassortant virus vaccines in infants, children, young adults, and elderly adults. Infect Dis Clin Pract 1993;2:174-81.
52. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD Jr, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. J Infect Dis 1994;169:68-76.
53. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:137-144.
54. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. J Pediatr 2000;136:168-175.
55. Noyola DE, Clark B, O'Donnell FT, Atmar RL, Greer J, Demmler GJ. Comparison of a new neuraminidase detection assay with an enzyme immunoassay, immunofluorescence, and culture for rapid detection of influenza A and B viruses in nasal wash specimens. J Clin Microbiol 2000;38:1161-1165.
56. Atmar RL, Baxter BD, Dominguez EA, Taber LH. Comparison of reverse transcription-PCR with tissue culture and other rapid diagnostic assays for detection of type A influenza virus. J Clin Microbiol 1996;34:2604-2606.
57. Drugs for non-HIV viral infections. Med Lett Drugs Ther 1999;41:113-120.

58. Couch RB. Respiratory virus infections. In: Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC, eds. Antiviral agents and human viral diseases. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:369-413.
59. Couch RB, Six HR. The antiviral spectrum and mechanism of action of amantadine and rimantadine. In: Mills J, Corey LM, eds. Antiviral chemotherapy: new directions for clinical applications. New York: Elsevier Science Publishing, 1986:50-7.
60. Oxford JS, Galbraith A. Antiviral activity of amantadine: a review of laboratory and clinical data. *Pharmacol Ther* 1980;11:181-262.
61. Hoffman CE. Amantadine HCl and related compounds. In: Carter WA, ed. Selective inhibitors of viral functions. Cleveland: CRC Press, 1973:199-211.
62. Sugrue RJ, Hay AJ. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. *Virology* 1991;180:617-624.
63. Bui M, Whittaker G, Helenius A. Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *J Virol* 1996;70:8391-8401.
64. Hay AJ. The action of adamantanamines against influenza A viruses: inhibition of the M2 ion channel protein. *Semin Virol* 1992;3:21-30.
65. Tosteson MT, Pinto LH, Holsinger LJ, Lamb RA. Reconstitution of the influenza virus M2 ion channel in lipid bilayers. *J Membr Biol* 1994;142:117-126.
66. Vernier VG, Harmon JB, Stump JM, Lynes TE, Marvel JP, Smith DH. The toxicologic and pharmacologic properties of amantadine hydrochloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969;15:642-665.
67. Symmetrel (amantadine hydrochloride). Chadds Ford, Pa.: Endo Pharmaceuticals, 1998 (package insert).
68. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982;307:580-584.
69. Flumadine (rimantadine hydrochloride). St. Louis: Forest Pharmaceuticals, 1998 (package insert).
70. Clover RD, Crawford SA, Abell TD, Ramsey CN Jr, Glezen WP, Couch RB. Effectiveness of rimantadine prophylaxis of children within families. *Am J Dis Child* 1986;140:706-709.
71. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000;18:957-1030.
72. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA* 1981;245:1128-1131.
73. Hayden FG. Amantadine and rimantadine — clinical aspects. In: Richman DD, ed. Antiviral drug resistance. New York: John Wiley, 1996:65-77.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

18

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 14/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

74. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989;321:1696-1702.
75. Hayden FG, Couch RB. Clinical and epidemiological importance of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Rev Med Virol* 1992;2:89-96.
76. Ziegler T, Hamphill ML, Ziegler M-L, et al. Low incidence of rimantadine resistance in field isolates of influenza A viruses. *J Infect Dis* 1999;180:935-939.
77. Kim CU, Lew W, Williams MA, et al. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. *J Am Chem Soc* 1997;119:681-690.
78. von Itzstein M, Wu W-Y, Kok GB, et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 1993;363:418-423.
79. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *N Engl J Med* 1997;337:874-880.
80. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;352:1877-1881. [Erratum, *Lancet* 1999;353:504, 1104.]
81. 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;19:410-417.
82. Varghese JN, Laver WG, Colman PM. Structure of the influenza virus glycoprotein antigen neuraminidase at 2.9Å resolution. *Nature* 1983;303:35-40.
83. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Fields BM, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1353-95.
84. Cass LMR, Brown J, Pickford M, et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:21-31.
85. Cass LMR, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:Suppl 1:1-11.
86. Relenza (zanamivir for inhalation). Research Triangle Park, N.C.: Glaxo Wellcome, 1999 (package insert).
87. Tamiflu (oseltamivir phosphate) capsules. Nutley, N.J.: Roche Laboratories, 2000 (package insert).

88. Cass LM, Gunawardena KA, McMahon MM, Bye A. Pulmonary function and airway responsiveness in mild to moderate asthmatics given repeated inhaled doses of zanamivir. *Respir Med* 2000;94:166-173.
89. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336-1343.
90. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1016-1024.
91. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1-9. [Erratum, *WR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1139.]
92. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:Suppl B:23-29.
93. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-35.
94. Munoz FM, Galasso GJ, Gwaltney JM Jr, et al. Current research on influenza and other respiratory viruses: II International Symposium. *Antiviral Res* 2000;46:91-124.
95. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000;343:1282-1289.
96. McKimm-Breschkin JL, Sahasrabudhe A, Blick TJ, et al. Mutations in a conserved residue in the influenza virus neuraminidase active site decreases sensitivity to Neu5Ac2en-derived inhibitors. *J Virol* 1998;72:2456-2462.
97. Tai CY, Escarpe PA, Sidwell RW, et al. Characterization of human influenza virus variants selected in vitro in the presence of the neuraminidase inhibitor GS 4071. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3234-3241.
98. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998;178:1257-1262.
99. Dolin R, Betts RF, Treanor JJ, et al. Rimantadine prophylaxis in the elderly. In: Program and abstracts of the 23rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Las Vegas, October 24-26, 1983. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1983. abstract.
100. Mast EE, Harmon MW, Gravenstein S, et al. Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks of influenza A (H3N2). *Am J Epidemiol* 1991;133:988-997.
101. Lee C, Loeb M, Phillips A, et al. Use of zanamivir (AZ) to control an outbreak of influenza A (Flu A). In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 26–29, 1999. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1999:421. abstract.
102. Drinka PJ, Gravenstein S, Schilling M, Krause P, Miller BA, Shult P. Duration of antiviral prophylaxis during nursing home outbreaks of influenza A: a comparison of 2 protocols. *Arch Intern Med* 1998;158:2155-2159.
103. Bradley SF. Prevention of influenza in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:629-637.

Este artigo tem sido citado por outros artigos:

- ? Rennels, M. B., Meissner, H. C. (2002). Technical Report: Reduction of the Influenza Burden in Children. *Pediatrics* 110: e80-80
- ? Tumpey, T. M., Garcia-Sastre, A., Mikulasova, A., Taubenberger, J. K., Swayne, D. E., Palese, P., Basler, C. F. (2002). Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99: 13849-13854
- ? Ahmed, F., Singleton, J. A., Franks, A. L. (2001). Influenza Vaccination for Healthy Young Adults. *N Engl J Med* 345: 1543-1547
- ? Haley, C. E (2001). Postexposure prophylaxis with inhaled zanamivir was efficacious for household contacts of people with influenza. *Evid Based Med* 6: 140-140
- ? Haley, C. E (2001). Oseltamivir reduced new cases of influenza in household contacts of people with clinical or confirmed influenza. *Evid Based Med* 6: 141-141
- ? Drusano, G. L., Preston, S. L., Smee, D., Bush, K., Bailey, K., Sidwell, R. W. (2001). Pharmacodynamic Evaluation of RWJ-270201, a Novel Neuraminidase Inhibitor, in a Lethal Murine Model of Influenza Predicts Efficacy for Once-Daily Dosing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 2115-2118
- ? Coonrod, J. D. (2001). Influenza : Will New Diagnostic Tests and Antiviral Drugs Make a Difference?. *Chest* 119: 1630-1632

Este documento traduzido trata-se de uma contribuição da **Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI/CENEPI/FUNASA/MS**, em parceria com a **Organização Pan Americana de Saúde – OPAS** - Escritório Regional da **Organização Mundial de Saúde para a Região das Américas** - Brasil, a todos que se dedicam às ações de imunizações.