

ARTIGO ORIGINAL

Oseltamivir: qual é o significado real da utilização no tratamento da infecção respiratória aguda grave?

Débora Cristina Haack Bassani,¹ Eliane Carosso Krummenauer,^{1,2} Janete Aparecida Machado,^{1,2} Jéssica Chaves,¹ Lia Possuelo,¹ Patrícia Micheli Tabile,¹ Marcelo Carneiro.^{1,2}

¹School of Medicine, Department of Biology and Pharmaceutical Sciences, Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brazil.

²CCIH - Hospital Santa Cruz (HSC), Santa Cruz do Sul, RS, Brazil.

Recebido em: 07/07/2015

Aceito em: 10/04/2015

carneiomarcelo@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: Dentre os principais agentes etiológicos da infecção Respiratória Aguda Grave (IRAG) está o vírus Influenza A H1N1/2009 (IA/2009). O tratamento antiviral precoce (<48 horas) está indicado para tais casos. **Objetivo:** Analisar o perfil do paciente com IRAG, a fim de possibilitar um aprimoramento dos procedimentos de triagem nos casos suspeitos de IA/2009 e adequar o uso de antiviral. **Métodos:** Estudo descritivo realizado através das fichas de notificação governamental dos casos de IRAG, de 2012, preenchidas no Hospital Santa Cruz, Brasil. **Resultados:** Dos 64 casos de IRAG, 41 (64,1%) eram do sexo masculino. As faixas etárias mais atingidas foram de crianças menores de quatro anos (56,0%).

Os quatro casos confirmados de IA/2009 foram em maiores de 50 anos. Ter uma comorbidade foi o fator mais prevalente (34,4%). Os sintomas mais comuns de IRAG foram tosse, febre e dispneia. O oseltamivir foi dispensado para 84,4% dos casos de IRAG e em 100% dos pacientes com IA/2009. **Conclusão:** Verificou-se que na maioria dos casos não houve confirmação da cepa pandêmica, o que ocasionou uma supervalorização do diagnóstico e indicação antiviral. Portanto, os resultados demonstram a falta de um teste rápido para otimizar a terapia.

Palavras-chave: Síndrome Respiratória Aguda Grave; Vírus da Influenza A Subtipo H1N1; Oseltamivir.

ABSTRACT

Introduction: One of the main etiological agents of Severe Acute Respiratory Infection is the Influenza A H1N1/2009 virus. Early antiviral treatment (<48 hours) is indicated for such cases. **Objectives:** To analyze the profile of patients with Severe Acute Respiratory Infection, aiming to allow the development of screening procedures in cases of suspected Influenza A H1N1/2009 virus cases and tailor the use of antiviral agents. **Methods:** Descriptive study carried out through the analysis of government notification files that were filled out at Hospital Santa Cruz, Brazil, in 2012. **Results:** Of the 64 cases of Severe Acute Respiratory Infection, 41 (64.1%) were males. The most affected age group was children younger than four years (56.0%). Having a comorbidity was the

most prevalent factor (34.4%). The most common symptoms were cough, fever and dyspnea. The four confirmed cases of Influenza A H1N1/2009 virus were established in patients older than 50 years. Oseltamivir was prescribed to 84.4% of cases of Severe Acute Respiratory Infection and 100% of patients with Influenza A H1N1/2009 virus. **Conclusion:** It was observed that in the majority of cases there was no confirmation of the pandemic strain, which led to an overvaluation of the diagnosis and antiviral indications. Therefore, the results demonstrate the lack of a rapid test to optimize therapy.

Keywords: Severe Acute Respiratory Infection; Influenza A Virus; Oseltamivir.

INTRODUÇÃO

Um dos agentes etiológicos causadores da Infecção Respiratória Aguda Grave (IRAG) é o vírus Influenza A (IA/2009).^{1,2} A IRAG é uma doença que pode acometer indivíduos de qualquer idade ou gênero com diferentes graus de gravidade, desde assintomática, com período de incubação entre 1 e 4 dias.^{1,3,4} O diagnóstico clínico de IA/2009 em crianças menores de 4 anos é difícil, pois as manifestações clínicas são comuns a outras doenças respiratórias virais, como as causadas por vírus respiratório sincicial.^{5,6}

No período do inverno, há um aumento da incidência de doenças respiratórias, principalmente devido à transmissão ocorrer por meio de secreções das vias respiratórias dos doentes.^{3,6} Na pandemia, mais de 214 países relataram casos confirmados de gripe IA/2009 e, no Brasil, a declaração oficial de circulação sustentada ocorreu em 19 de julho de 2009,⁷ ocorreu pico entre a 31ª e 32ª Semana Epidemiológica (SE). Observou-se que a maior concentração de casos foi nos estados do sul do Brasil: Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (RS), com 18.349 confirmados,⁸ enquanto que no RS foram 3.585.⁹ No ano de 2011 foram confirmados 112 casos de IA/2009 na região sul, já no RS foram 103 nesse período.⁴ Em 2012 foram confirmados 1.882 casos de IA/2009,¹⁰ sendo que no RS foram 522.⁹

Os grupos elegíveis para vacinação contra influenza, incluindo a cepa pandêmica, no Brasil, são considerados a população com idade igual ou superior a 60 anos de idade, as crianças da faixa etária de 6 meses a menores de 2 anos, as gestantes, os povos indígenas, a população privada de liberdade e os pacientes com comorbidades, mediante indicação médica.^{11,12} A indicação de proteção vacinal é necessária, pois a diminuição da transmissão viral é a melhor forma de controle. A segregação por grupos prioritários é uma decisão governamental e de estratégia de saúde pública regional.

Crianças em idade escolar tem papel importante na propagação das pandemias.⁶ No Chile, os grupos etários com maior risco de internação por IA/2009 foram as crianças menores de cinco anos de idade e os idosos.¹³ Dessa forma, a ampliação da cobertura vacinal a todas as faixas etárias poderia reduzir impactos negativos da doença na rotina da população em geral, como queda no desempenho no trabalho, rendimento escolar afetado e gastos desnecessários com diagnóstico, tratamento ou internação de IA/2009.

O tratamento antiviral faz-se importante no manejo clínico da IRAG e leva em consideração informações da especificidade do tipo influenza bem como a prevalência de resistência aos medicamentos antivirais. O tratamento no Brasil deverá ser prescrito mediante a suspeição clínica de Síndrome Gripal (SG) e IRAG, independente de fatores de risco ou de confirmação

laboratorial.^{3,14,15} O oseltamivir deve ser considerado a primeira escolha terapêutica, enquanto o zanamivir deve ser reservado para casos especiais.^{3,16}

Os objetivos deste trabalho foram conhecer, avaliar e analisar o perfil do paciente com IRAG, a fim de possibilitar um aprimoramento dos procedimentos de triagem nos casos suspeitos de IA/2009 e adequar o uso de antiviral.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento e ferramenta de estudo

O presente é um estudo descritivo de abordagem quantitativa, exploratória e retrospectiva, realizado através da análise de fichas de notificação compulsória do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de casos de IRAG.

Período de estudo

O período de estudo ocorreu entre a 13ª a 33ª (30/03 - 13/08) Semana Epidemiológica do ano de 2012.

Local de estudo

As fichas de notificação foram preenchidas no Hospital Santa Cruz (HSC), a partir dos pacientes atendidos no local, e disponibilizadas pelo Núcleo Hospitalar de Epidemiologia. O HSC localiza-se na cidade de Santa Cruz do Sul (latitude - 29.71° e longitude - 52.42°),¹⁷ no interior do Rio Grande do Sul, a 150 km da capital do estado, com 182 leitos.

Crítérios do estudo

Considerou-se IRAG quando o paciente apresentou febre, tosse e dispneia.¹⁸ A IRAG, especificamente, por IA/2009, foi quando o paciente apresentou confirmação laboratorial por teste molécula padronizado (PCR - Reação em Cadeia da Polimerase).^{13,19,20} A análise do custo de vacina e antiviral foi através de pesquisa nos dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil, e os valores obtidos foram convertidos para o dólar comercial (cambio da moeda do Brasil: R\$ 2,13 = US\$ 1.00).

RESULTADOS

Foram notificados um total de 64 pacientes com IRAG entre as 13ª e 33ª SE (30/03-13/08), em Santa Cruz do Sul (Figura 1), no ano de 2012, sendo que destes 64,1% eram do sexo masculino. O pico deu-se na 30ª SE, com 8 casos (Figura 2). De todos os pacientes com IRAG, 63 (98,4%) foram hospitalizados. As maiores incidências da doença ocorreram em menores de 4 anos (Figura 3),

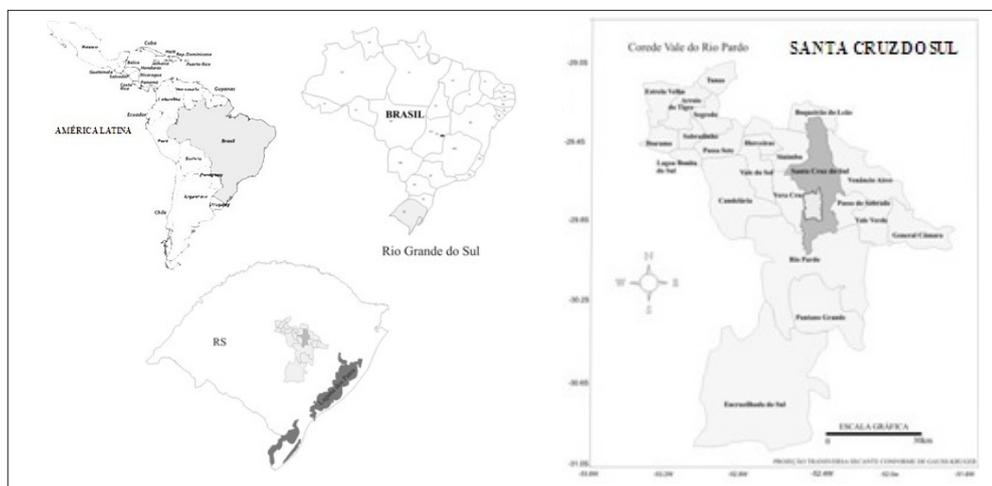


Figura 1 - Localização do município de Santa Cruz do Sul, RS, Brasil, 2012.

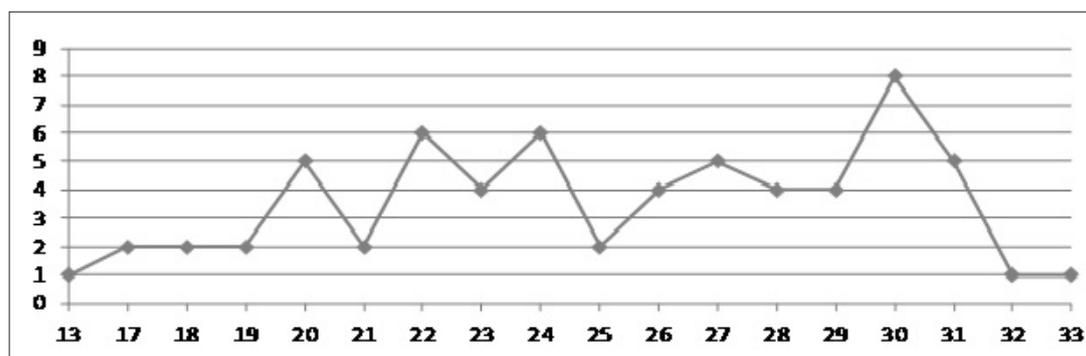


Figura 2 - Número de casos confirmados de IRAG de acordo com a Semana Epidemiológica, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil, 2012.

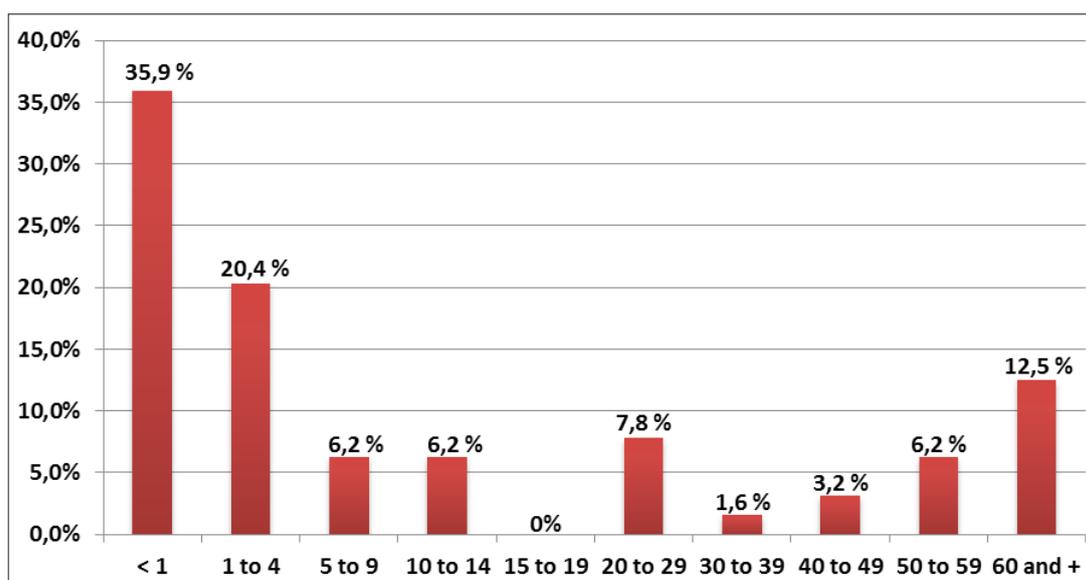


Figura 3 - Porcentagem de casos de pacientes com IRAG por faixa etária, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil, 2012.

tendo visto que 58% eram do sexo masculino.

Nas fichas do SINAN constam quatro provas diagnósticas que auxiliam na pesquisa de outros vírus: PCR, cultura de amostra, inibição da hemaglutinação e Raio X de tórax. Os dados laboratoriais da cultura de amostra e da inibição da hemaglutinação não foram solicitados para nenhum paciente. O exame de Raio X foi solicitado para 96,9% dos pacientes com IRAG, obtendo resultado de infiltrado intersticial em 48,4%, consolidação em 24,2% e normal em 14,5%. Em 2 (75%) dos casos confirmados de IA/2009 foi pedido Raio X, com resultado de consolidação em 66,7% e infiltrado intersticial em 33,3%. Em 100% dos casos foram coletados PCR para IA/2009.

Em 4 casos houve a confirmação de IA/2009 por PCR, ocorrendo no intervalo etário de 50 a 59 anos (75%) e no de 40 a 49 anos (25%). Esses casos foram observados na SE 20, 21, 24 e 26. Outros 4 casos foram de IRAG por vírus respiratório sincicial (VRS), todos em crianças menores de quatro anos, sem predomínio de gênero. Para os demais 56 casos de IRAG não houve confirmação de etiologia. A hospitalização apenas não ocorreu em um caso de IRAG.

A presença de comorbidades foi observada em 22 (34,4%) dos casos analisados de IRAG (Tabela 1). Nesses casos (40,9%) predominaram a pneumopatia crônica como comorbidade. Dos pacientes com pneumopatia crônica, 55,6% apresentam bronquite crônica.

Tabela 1 – Comorbidades de pacientes com IRAG*, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil, 2012.

Comorbidades	N (%)
Cardiopatia Crônica	4 (10.3)
Pneumopatia Crônica	9 (23.1)
Renal Crônico	1 (2.6)
Imunodeprimido	5 (12.8)
Tabagismo	5 (12.8)
Doença Metabólica Crônica	1 (2.6)
Obesidade	4 (10.3)
Alcoolismo	3 (7.6)
Outros	7 (17.9)
TOTAL	39 (100)

*IRAG: Infecção Respiratória Aguda Grave.

Em 2 pacientes (9,1%) com IA/2009 e idade igual ou superior a 50 anos predominaram as comorbidades tabagismo (50%) e pneumopatia crônica (50%). A média de comorbidades foi de 1,77/paciente. A mortalidade de IRAG foi de 6,3%, sendo um dos casos portador de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), um imunodeprimido com Síndrome de Guillian Barré, e dois em que não foi declarado presença de comorbidades. Um

Tabela 2 – Sintomas dos casos de IRAG*, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil, 2012.

Sinais e Sintomas	Casos de IRAG
Febre	52 (81.3)
Tosse	55 (85.9)
Calafrio	8 (12.5)
Dispneia	44 (68.8)
Dor de Garganta	14 (21.9)
Artralgia	1 (1.6)
Mialgia	15 (23.4)
Coriza	52 (81.3)
Outros	20 (31.3)

*IRAG: Infecção Respiratória Aguda Grave.

dos pacientes que foi a óbito e não apresentava comorbidades possuía confirmação de IA/2009. Os sintomas mais frequentes, em IRAG, foram febre, tosse e coriza (Tabela 2). A necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ocorreu em 5 pacientes (7,8%) com IRAG, no entanto, em nenhum destes confirmou-se IA/2009.

A prescrição de oseltamivir deu-se em 84,4% dos casos de IRAG e em 100% dos confirmados para IA/2009. Metade dos acometidos por IA/2009 recebeu o tratamento com o antiviral no dia da internação e os demais um dia depois desta. Os dados da vacinação dos pacientes com IRAG preenchidos na ficha do SINAN foram categorizados em sim (18,8%), não (73,4%) e ignorado (7,8%). Todos os casos confirmados para IA/2009 não receberam vacinação. Devido ao alto índice de dispensação do antiviral, o custo do tratamento para os 54 pacientes que receberam o oseltamivir foi de US\$ 6577,20. O custo da vacina foi de US\$ 3,62, totalizando US\$ 195,46 para o mesmo número de pacientes.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Os pacientes diagnosticados com IRAG foram predominantemente crianças menores de quatro anos, apesar de o grupo prioritário para vacinação ser menor do que 2 anos no Brasil.¹¹ A frequência encontrada das comorbidades ressalta a atenção especial da terapêutica empírica conforme ordem dos protocolos de manejo da IRAG, apesar da necessidade de um diagnóstico diferencial amplo.

Observou-se que os sinais e sintomas mais prevalentes são semelhantes, mas devido ao pequeno número de casos não foi possível inferir outras conclusões. Embora os pacientes confirmados para IA/2009 tenham recebido tratamento de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde do Brasil,⁴ fundamentando-se no benefício da terapêutica precoce na redução da duração dos sintomas e, principalmente, na redução da ocorrência de complicações,¹⁸ uma grande parcela dos casos de IRAG utilizou o oseltamivir empiricamente, inclusive para VRS, pois o resultado foi recebido após o término do tratamento. No entanto, para melhorar o processo de triagem e racionalizar o antiviral, faz-se importante uma minuciosa avaliação médica dos casos de SG e de IRAG.¹⁶

Embora não haja cobertura vacinal para toda a população brasileira, a principal intervenção preventiva em saúde pública para IA/2009 é a vacinação, pois gera impactos na redução das internações hospitalares, gastos com medicamentos para tratamento de infecções secundárias e morte evitáveis.¹² Assim, esses resultados e o melhor custo-benefício da vacinação em detrimento do tratamento empírico com oseltamivir nos casos IRAG, incentivam a ampliação da cobertura vacinal. Apesar do número limitado de casos ser restrito a apenas um centro, percebeu-se que o uso de oseltamivir foi alto e que devemos estar atentos,

especialmente em crianças.

A pandemia de 2009 e a introdução do IA/2009 induziu a um tratamento indiscriminado. Apesar do uso de oseltamivir se justificar para salvar vidas na ausência de um método confirmatório rápido e sensível universalmente disponível, nova abordagem para o manejo clínico, bem como o estabelecimento de critérios mais adequados de triagem terapêutica e diagnóstica para os casos de influenza são necessários e emergenciais. A viabilidade de testes rápidos de alta sensibilidade e especificidade representarão um progresso se aplicáveis em tempo real.²¹

Por se tratar de um estudo epidemiológico de doenças de notificação compulsória, os dados são de domínio público e portanto não são necessárias carta de consentimento e aprovação do Comitê de Ética.

REFERÊNCIAS

1. Moretti ML, Sinkov V, Cardoso LG, Bachur LF, Hofling CC, Angerami R et al. Lessons from the epidemiological surveillance program, during the influenza A (H1N1) virus epidemic, in a reference university hospital of Southeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44(4): 405-11.
2. Baehr MF, Morín GR, Solar JAH, Olivi HR y Torres JPT. Caracterización clínica de adultos menores y mayores de 50 años hospitalizados por influenza A H1N1 2009 en un centro hospitalario privado en Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2010; 27: 139-43.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional ESPII. Protocolo de manejo clínico de Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG 2010. http://www.saude.rn.gov.br/contentproducao//aplicacao/sesap/saude_destaque/enviados/protocolo_manejo_srag_03_03_10.pdf. Acesso em 10 dezembro 2013.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância. Departamento de Vigilância em Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde, 2009. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual.pdf. Acesso em 21 novembro 2013.
5. Jofré ML, Perret PC, Dabanch PJ, Abarca V, Olivares CR, Luschisinger FV et al. Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22 (1): 75-88.
6. Scottá MC. Fatores associados à gravidade da infecção por Influenza a pandêmico (H1N1) 2009 em pacientes pediátricos hospitalizados. Dissertação de Mestrado. Universidade do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Porto Alegre, 2012. <http://www.bibliotecadigital.ufrgs.br/da.php?nrb=000873105&loc=2013&l=bbb4ef2125cba87b>. Acesso em 10 de dezembro 2013.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Epidemiologia e Serviços de Saúde. Revista do Sistema Único de Saúde, 2009; http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/revista_vol18_n31.pdf. Acesso em 10 dezembro 2013.
8. Carneiro, M, Bercini MA, da Silva BL, Schaffer TG, Machado AJ, Krummenauer CE et al. The Influenza A/H1N1 Pandemic In Southern Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011; 32: 1-1.
9. Governo do Estado do Rio Grande do Sul. Centro Estadual de Vigilância. Divisão de Vigilância Epidemiológica. Influenza no Rio Grande do Sul em 2012. http://www.saude.rs.gov.br/upload/1366813096_Boletim%20final%20Influenza%20no%20RS%202012.pdf. Acesso em 10 dezembro 2013.
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Informativo. Secretaria de Vigilância em Saúde Influenza (gripe), 2012. http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/boletim_informativo_de_influenza_21set2012_final.pdf. Acesso em 12 dezembro 2013.
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza 2012. Informe Técnico, 2012.

- http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_tecnico_campanha_influenza_2012.pdf. Acesso em 10 dezembro 2013.
12. Brasília. Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza 2012. Informe técnico, 2012. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_tecnico_campanha_influenza_2012.pdf. Acesso em 10 dezembro 2013.
 13. Perret PC. Influenza pandémica a un año de la primera ola: ¿Qué podemos decir ahora? *Rev Chilena Infectol*, 2010; 27: 144-47.
 14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo de Tratamento de Síndrome Gripal (SG) e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). 2011. http://www.saude.caop.mp.pr.gov.br/arquivos/File/gripe_a/protocolo_sindrome_gripal_srag_2011.pdf. Acesso em 10 dezembro 2013.
 15. Carneiro M, Trench FJP, Waib LF, Pedro FL, Motta, F. Influenza H1N1 2009: revisão da primeira pandemia do século XXI. *Ver AMRIGS*, 2010; 54: 206-13.
 16. Roche. Tamiflu® (fosfato de oseltamivir). Notificação de Alteração de Texto de Bula – Adequação RDC 47/09-CDS 6.0M. [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[32345-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[32345-1-0].PDF). Acesso em 10 de abril 2013.
 17. Baden LR, Drazen MD, Kritek AP, Curfman DG, Morrissey S and Campion WD. H1N1 Influenza A Disease — Information for Health Professionals. *N Engl J Med Overseas Ed*, 2009; 25: 2666-67.
 18. Ribeiro AS, Sgreccia BG, Novaes CSL, Silva CC and Kavaguti SC. Síndrome respiratória aguda grave causada por influenza A (subtipo H1N1). *J Bras Pneumol*, 2010; 36: 386-89.
 19. IBGE Cidades. Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. Dados Básicos, 2012. <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/painel/painel.php?codmun=431680>. Acesso em 10 dezembro 2013.
 20. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Técnico de Influenza. Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), de Síndrome Gripal (SG) e de internações por CID J09 a J18. Brasília, 2012. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/info_tecn_influenza_31_01_2012_28novo_29.pdf. Acesso em 11 dezembro 2013.
 21. Al Johani SM and Akhter J. Comparison of the Cepheid Xpert FluA/H1N1 screening test with real time polymerase chain reaction (PCR) in detection of 2009 H1N1 Influenza A Pandemic. *Afr J Microbiol*, 2012; 6.