

# Influenza

## Influenza

Eduardo Forleo-Neto<sup>1</sup>, Elisa Halker<sup>1</sup>, Verônica Jorge Santos<sup>1</sup>,  
Terezinha Maria Paiva<sup>2</sup> e João Toniolo-Neto<sup>3</sup>

**Resumo** A influenza (gripe) é doença infecciosa aguda de origem viral que acomete o trato respiratório e a cada inverno atinge mais de 100 milhões de pessoas na Europa, Japão e Estados Unidos, causando anualmente a morte de cerca de 20 a 40 mil pessoas somente neste último país. O agente etiológico é o *Myxovirus influenzae*, ou vírus da gripe. Este subdivide-se nos tipos A, B e C, sendo que apenas os do tipo A e B apresentam relevância clínica em humanos. O vírus influenza apresenta altas taxas de mutação, o que resulta freqüentemente na inserção de novas variantes virais na comunidade, para as quais a população não apresenta imunidade. São poucas as opções disponíveis para o controle da influenza. Dentre essas, a vacinação constitui a forma mais eficaz para o controle da doença e de suas complicações. Em função das mutações que ocorrem naturalmente no vírus influenza, recomenda-se que a vacinação seja realizada anualmente. No Brasil, segundo dados obtidos pelo Projeto VigiGripe - ligado à Universidade Federal de São Paulo -, verifica-se que a influenza apresenta pico de atividade entre os meses de maio e setembro. Assim, a época mais indicada para a vacinação corresponde aos meses de março e abril. Para o tratamento específico da influenza estão disponíveis quatro medicamentos antivirais: os fármacos clássicos amantadina e rimantidina e os antivirais de segunda geração oseltamivir e zanamivir. Os últimos, acrescentam alternativas para o tratamento da influenza e ampliam as opções disponíveis para o seu controle.

**Palavras-chaves:** Influenza. Gripe. Epidemiologia. Vacina. Tratamento.

**Abstract** Influenza (flu) is an acute contagious viral infection characterized by inflammation of the respiratory tract that every winter affects more than 100 million people in Europe, Japan and the United States of America, also being responsible for several thousand of excess deaths (data from the United States reveal between 20,000 to 40,000 excess deaths annually). The *Mixovirus influenzae* is the agent that causes influenza, commonly called flu. There are 3 types of influenza virus: A, B, C, and only types A and B are perceived to be clinically relevant in humans. Due to the segmented nature of its genetic material, the influenza virus is highly mutagenic, causing frequent insertion of new antigenic strains into the community, against which the population presents no immunity. Presently, there are few options for the control of influenza and annual immunization is the most effective means to prevent disease and its complications. In Brazil, according to data collected by the VigiGripe's Project – linked to the Federal University of Sao Paulo –, circulation of the influenza virus also has a seasonal pattern, with peak activity occurring between May and September. Yearly vaccination is, therefore, best indicated on March and April. Currently, there are four medications available for the treatment of influenza viruses: amantadine and rimantadine, and two second generation pharmaceutical products, the neuraminidase inhibitors, oseltamivir and zanamivir. The latter two drugs have set the stage for a new approach to the management and control of influenza infections.

**Key-words:** Influenza. Flu. Epidemiology. Vaccine. Treatment.

---

1. Projeto VigiGripe da Divisão VigiVirus do Grupo de Vigilância Epidemiológica da Gripe, São Paulo, SP. 2. Seção de Vírus Respiratórios do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, São Paulo, SP. 3. Disciplina de Geriatria da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP.  
Endereço para correspondência: Dr. Eduardo Forleo-Neto. Projeto VigiGripe. Rua das Fiandeiras 929/ 52, 04545-006 São Paulo, Brasil.  
Telefax: 55 11 3842-2277/3842-2350.  
e-mail: vigivirus@vigivirus.com.br  
Recebido para publicação em 25/7/2002.

A característica do vírus influenza em sofrer variações antigênicas freqüentes e imprevisíveis, o coloca em posição de destaque entre as doenças emergentes<sup>13</sup>. O vírus influenza causa doença respiratória aguda contagiosa em humanos e somente na Europa, Japão e

Estados Unidos atinge mais de 100 milhões de pessoas a cada inverno<sup>41</sup>. Estima-se que, anualmente, cerca de 10% da população mundial apresenta um episódio de influenza<sup>16</sup>. O nome da doença, bastante antigo, deriva da suposta influência planetária sobre a saúde.

## O VÍRUS

O agente etiológico da gripe é o *Myxovirus influenzae*, também denominado vírus influenza. Os vírus influenza são partículas envelopadas de RNA de fita simples segmentada e subdividem-se nos tipos A, B e C, sendo que apenas os do tipo A e B têm relevância clínica em humanos. Os vírus influenza A apresentam maior variabilidade e portanto são divididos em subtipos de acordo com as diferenças de suas

glicoproteínas de superfície, denominadas hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). Existem 15 tipos de hemaglutinina e 9 tipos de neuraminidase identificadas em diferentes espécies animais. Atualmente são conhecidas três hemaglutininas (H1, H2 e H3) e duas neuraminidasas (N1 e N2) presentes nos vírus influenza do tipo A adaptados para infectar seres humanos<sup>14</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Os vírus influenza são únicos na habilidade de causar epidemias anuais recorrentes e menos freqüentemente pandemias, atingindo quase todas as faixas etárias num curto espaço de tempo. Isto é possível devido à sua alta variabilidade e capacidade de adaptação. A natureza fragmentada do material genético do vírus influenza induz altas taxas de mutação durante a fase de replicação, em especial da hemaglutinina e neuraminidase, as duas glicoproteínas de superfície do vírus. Estas mutações ocorrem de forma independente e habitualmente provocam o aparecimento de novas variantes para as quais a população ainda não apresenta imunidade, já que a infecção prévia por determinada cepa confere pouca ou nenhuma proteção contra os vírus de surgimento mais recente<sup>13 14</sup>. Soma-se a isto a facilidade de transmissão do influenza. Os vírus se replicam nas células epiteliais colunares do trato respiratório e, a partir daí, misturam-se às secreções respiratórias e são espalhados por pequenas partículas de aerossol geradas durante o ato de espirrar, tossir ou falar. O período de incubação da influenza mostra-se bastante curto (1 a 4 dias) e um único indivíduo infectado pode transmitir a doença para grande número de pessoas susceptíveis<sup>14</sup>. Epidemias de influenza de gravidade variável têm ocorrido de maneira sistemática a cada 1 a 3 anos, predominantemente no inverno. Já as pandemias de influenza - que acometem extensos contingentes da população - têm ocorrido de forma irregular, geralmente com 30 a 40 anos de intervalo. Desde o século XVI descreveram-se ao menos 30 episódios pandêmicos.

Dentre as comunidades, as epidemias e pandemias de influenza iniciam-se de forma abrupta e atingem o pico em duas ou três semanas, com duração total de 5 a 8 semanas<sup>13</sup>. O impacto das epidemias de influenza é reflexo da interação entre a variação antigênica viral, o nível de proteção da população para as cepas circulantes e o grau de virulência dos vírus. Os vírus influenza estão sujeitos a dois tipos de variações antigênicas, as menores ou *antigenic drift* ou as

variações maiores, chamadas também de *antigenic shift*. As variações antigênicas *menores*, ocorrem a cada dois ou três anos para os subtipos do vírus A e a cada 5 ou 6 anos para os vírus do tipo B. Tais variações se devem a mutações pontuais nos segmentos do genoma viral que resultam em mudanças nos aminoácidos que compõem as glicoproteínas de superfície, particularmente na hemaglutinina. Surgem, então, novas variantes virais capazes de escapar da imunidade estimulada por infecção ou vacinação prévias<sup>13 14</sup>. As variações antigênicas *maiores* são aquelas associadas à completa substituição de um ou ambos segmentos do genoma viral, que controlam a produção de glicoproteínas de superfície. Essas alterações se devem ao reagrupamento entre vírus humanos e vírus que infectam outras espécies animais, e estão relacionadas com a segmentação do material genético que facilita sua recombinação com o material genético de outros vírus influenza sempre que ocorrem infecções mistas<sup>13 14</sup>.

Quando ocorrem grandes variações antigênicas, conhecidas como *antigenic shift*, a maioria da população não tem imunidade para os novos vírus e a doença dissemina-se rapidamente, afetando indivíduos de todas as faixas etárias. Uma das dificuldades para o controle da disseminação dos vírus influenza se dá pela existência de diversos reservatórios animais, especialmente aves e mamíferos, possibilitando o reagrupamento entre genes de vírus que infectam seres humanos e animais. As grandes pandemias foram conseqüências de variações antigênicas maiores e responsáveis por milhões de mortes nos episódios das Gripes Espanhola (1918-1919), Asiática (1957), e de Hong Kong (1968). O vírus influenza do tipo B, isolado pela primeira vez em 1940, apresenta estabilidade antigênica intermediária entre os vírus do tipo A e C. Este último, descoberto em 1949, mostra-se mais estável e, portanto, menos freqüentemente envolvido em epidemias. Os vírus influenza dos tipos B e C - que não dispõem de inúmeros reservatórios animais - não têm apresentado grandes variações genéticas, muito mais freqüentes nos vírus influenza do tipo A<sup>13 14</sup>.

## VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Devido às epidemias anuais de gripe e ao risco de novas pandemias, o monitoramento epidemiológico do vírus influenza é de fundamental importância. Iniciada em 1947, a rede de vigilância epidemiológica da gripe coordenada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) inclui atualmente cerca de 110 Laboratórios Nacionais de Influenza distribuídos em 80 países, apoiados por quatro Centros de Referência localizados em Londres, Atlanta, Melbourne e Tóquio<sup>20</sup>. As cepas de vírus influenza coletadas nas várias regiões do globo são classificadas e catalogadas por intermédio de um código oficial da OMS que se baseia em: 1) tipo antigênico da nucleoproteína central (p.e. tipo A, B ou C); 2) hospedeiro de origem (p.e. suíno, eqüino ou aviário); quando não especificado o vírus tem origem humana; 3) localização geográfica do primeiro isolamento (p.e. Texas, Taiwan, Beijing ou Sydney); 4) número laboratorial da cepa, atribuído de acordo com a ordem cronológica na qual a cepa foi isolada, em determinada localidade e 5) ano de isolamento. Além disso, para o vírus influenza tipo A, os subtipos de hemaglutinina (H) e neuraminidase (N) são discriminados entre parênteses.<sup>21</sup> Assim, a cepa A/Sydney/5/97 (H3N2) é uma variante do tipo A, de origem humana, isolada na cidade de Sydney em 1997, com antígenos de superfície H3 e N2.

Com base nos dados coletados ao redor do mundo, um comitê de expertos reúne-se na OMS duas vezes ao ano para formalizar a recomendação das cepas do vírus influenza a ser incluídas na composição da vacina, para que se obtenha a formulação adequada para a próxima temporada de gripe. Desde 1977, a recomendação para a composição da vacina contra gripe tem incluído três cepas virais: duas do tipo A, respectivamente dos subtipos H1N1 e H3N2, e uma do tipo B<sup>38</sup>. No Brasil, são três os Laboratórios Nacionais de Influenza: Instituto Adolfo Lutz (IAL) em São Paulo, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) no Rio de Janeiro e Instituto Evandro Chagas (IEC) em Belém. Inspirado no trabalho do Grupo Regional de Observação da Gripe francês<sup>15 19</sup>, em 1995 foi criado no Brasil o Grupo Regional de Observação da Gripe (GROG) com o objetivo de sistematizar a coleta de informações sobre a circulação de vírus respiratórios no país, especialmente o vírus influenza. A partir do ano 2000, este projeto ganhou maior abrangência e passou a chamar-se Projeto VigiGripe. O grupo, vinculado à Universidade Federal de São Paulo, está integrado à rede mundial de vigilância em trabalho conjunto com a Seção de Vírus Entéricos e Respiratórios do IAL, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de Atlanta (EUA) e a OMS. O Projeto VigiGripe colabora com informações que ajudam a traçar o perfil epidemiológico da doença no Brasil.

As análises realizadas objetivam revelar a localização geográfica, sazonalidade, pico de incidência e extensão da atividade gripal, faixa etária dos grupos afetados e característica dos vírus em circulação. Parte

da operacionalização deste Projeto é realizada através da captação de amostras de esfregaços de células nasais de pacientes com síndrome gripal por profissionais da saúde de centros colaboradores de diversas regiões do país. Estas amostras são coletadas e posteriormente encaminhadas para identificação e isolamento dos vírus. Uma vez isolados, os vírus são classificados em tipos (influenza A ou B) e subtipos, e posteriormente encaminhados ao CDC de Atlanta, que conclui o trabalho de caracterização dos mesmos. Um dos principais exemplos da importância da vigilância epidemiológica da gripe em nível global foi a introdução, em setembro de 1998, de uma recomendação anual para a composição da vacina contra gripe, específica para os países do Hemisfério Sul. Até então, esta recomendação era feita pela OMS apenas uma vez por ano – no mês de fevereiro - a tempo das vacinas serem produzidas, controladas, testadas e distribuídas antes do inverno no Hemisfério Norte. Como conseqüência, havia uma grande defasagem de tempo entre a produção e a utilização das vacinas no Hemisfério Sul, colocando em risco o grau de concordância entre as cepas incluídas em sua composição e aquelas em circulação na comunidade. O fenômeno foi claramente percebido no Brasil durante o inverno de 1998, quando as atividades de vigilância epidemiológica demonstraram uma grande prevalência da circulação da cepa A/Sydney/5/1997 (H3N2) em substituição à variante A/Wuhan/359/95 (H3N2). Este fato ocorreu imediatamente após a utilização em larga escala de vacinas contendo a cepa A/Wuhan/359/95 (H3N2), conforme a recomendação da composição vacinal para a temporada de inverno 1997/98 no Hemisfério Norte, até então também preconizada para os países do Cone Sul<sup>18</sup>.

Os benefícios da decisão por uma recomendação específica para o Hemisfério Sul evidenciaram-se logo nos primeiros anos de sua implantação. Nos anos de 1999, 2000 e 2001, dados obtidos pelo projeto de vigilância mostraram uma estreita correlação entre as cepas do vírus influenza circulantes no Brasil e as que faziam parte da composição vacinal daquele ano: respectivamente 91%, 100% e 100% das variantes identificadas coincidiram com as cepas vacinais recomendadas ou apresentavam grande proximidade antigênica<sup>44</sup>.

A decisão da OMS em oficializar a recomendação de composição da vacina direcionada aos países em que o inverno inicia-se em junho, foi convergente com o posicionamento pré-existente das autoridades de saúde da Austrália e da Nova Zelândia. Há cerca de 20 anos estes países não seguiam a orientação de Genebra e adotavam recomendação própria, baseada no conhecimento epidemiológico local, posicionamento esse também adotado em 1996 na África do Sul<sup>37</sup>. Outro resultado do incremento das atividades de vigilância no Brasil foi a confirmação do conhecimento teórico sobre os diferentes tempos de mutação dos vírus do

tipo A e B<sup>44</sup>. As variantes do tipo A sofrem alterações a cada dois ou três anos, sendo que as do tipo B são mais estáveis. Desde o início das atividades do Projeto VigiGripe no Brasil já foram caracterizadas 9 diferentes variantes do vírus influenza do tipo A em circulação,

sendo 4 do subtipo H1N1 e 5 do subtipo H3N2, ao passo que de 1995 a 1999 circulou uma única cepa do tipo B no Brasil, a B/Beijing/184/93. Apenas a partir do inverno de 2000, iniciou a co-circulação da cepa B/Sichuan/379/99 (Figura 1)<sup>44</sup>.

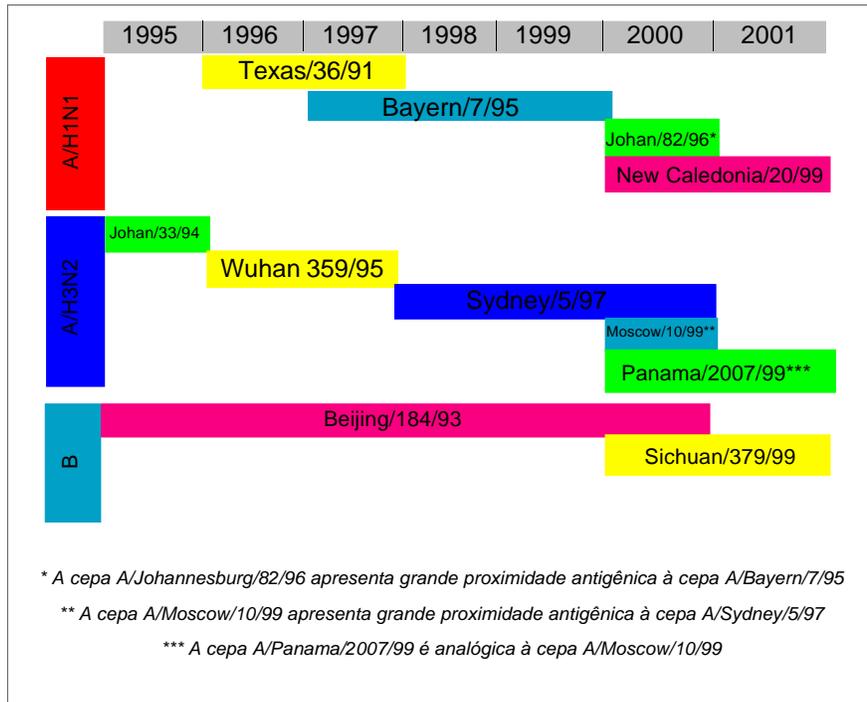


Figura 1 - Vírus influenza em circulação no Brasil no período de 1995 a 2001.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A gravidade da doença durante as epidemias e pandemias de influenza é bastante variável, causando desde quadros de rinofaringite leve até pneumonia viral com complicações fatais. A presença de febre acompanhada de manifestações respiratórias e sintomas sistêmicos como dores musculares, calafrios ou fadiga auxiliam muito na distinção da influenza de outras infecções respiratórias como o resfriado comum, porém não são suficientemente específicos para se fazer um diagnóstico totalmente seguro sem confirmação laboratorial. No entanto, informações sobre a circulação do vírus influenza na comunidade podem aumentar a especificidade do diagnóstico clínico<sup>11 13 14</sup>. A sensibilidade e especificidade reportadas para o diagnóstico baseado na definição clínica de síndrome gripal incluindo febre e tosse são de 63%-78% e 55%-71%, respectivamente, comparados à confirmação por cultura celular<sup>11</sup>.

As infecções pelos vírus influenza A dos subtipos H1N1, H2N2 e H3N2 e pelos vírus do tipo B normalmente causam um espectro similar de

quadros clínicos. No entanto, a frequência de infecções graves com necessidade de internação ou com complicações fatais é significativamente maior nas infecções causadas pelo influenza A do que nas causadas pelo influenza B<sup>28 36 46</sup>. Os sintomas mais frequentes da gripe são caracterizados por febre, calafrios, cefaléia, tosse seca, dor de garganta, congestão nasal ou coriza, mialgia, anorexia e fadiga. A febre normalmente varia entre 38 a 40°C com duração de 1 a 3 dias e pico nas primeiras 24 horas. Também são observados em menor frequência náuseas, dores abdominais, diarreia e fotofobia<sup>13 35</sup>. Em adultos e crianças saudáveis, a doença dura cerca de uma a duas semanas, e as consequências da mesma são geralmente moderadas. Por outro lado, o impacto em idosos ou indivíduos portadores de doenças crônicas pode ser mais grave, resultando muitas vezes no desenvolvimento de pneumonia viral e bacteriana e descompensação de agravos de saúde pré-existentes, com conseqüente necessidade de hospitalização<sup>41</sup>.

## IMUNIZAÇÃO

Nas últimas décadas, a imunização anual com vacinas inativadas contra influenza tem sido a principal medida para a profilaxia da gripe e redução da morbimortalidade relacionada à doença. Atualmente, entre 180-200 milhões de doses de vacina contra influenza são distribuídas e utilizadas a cada ano no mundo<sup>1</sup>.

Além disso, o contínuo impacto causado pelo vírus influenza, tanto em indivíduos de risco – idosos e portadores de patologias crônicas -, como na população geral, vem motivando o desenvolvimento de novas abordagens para sua prevenção e controle. Dentre elas, merece destaque o desenvolvimento nos Estados Unidos de uma vacina nasal de vírus atenuados, o surgimento de vacinas inativadas contendo adjuvantes, vacinas produzidas em culturas de células ao invés de ovos embrionados de galinha e estratégias de vacinação em trabalhadores saudáveis visando a redução dos prejuízos econômicos diretos (despesas médicas) e indiretos (diminuição da produtividade e absenteísmo) relacionados à doença (Tabela 1). Baseado nas

recomendações da OMS não só relacionadas à composição da vacina, mas também orientando quais os principais grupos alvo para a vacinação, as autoridades de saúde de cada país formulam políticas específicas para seus programas de imunização<sup>38 39 40</sup>.

No Brasil, a recomendação oficial para a vacinação contra influenza tem sido direcionada aos idosos. A imunização dos indivíduos acima de 65 anos de idade foi instituída na cidade de São Paulo a partir de 1998, após a aprovação da lei municipal 12.326/97. A seguir, em junho de 1998, foi aprovada a lei estadual 10.003/98 estendendo a vacinação do idoso para todo o Estado de São Paulo. Em 1999, o Ministério da Saúde decidiu incluir no programa nacional de imunização a vacinação contra influenza para indivíduos com mais de 65 anos de idade, alcançando cobertura vacinal acima de 80% em todo o país. A partir de 2000, as autoridades de saúde do governo federal diminuíram a faixa etária de corte para a vacinação anual contra influenza de 65 para 60 anos de idade<sup>48</sup>.

*Tabela 1 – Grupos que devem ser considerados para vacinação contra a infecção pelo vírus da influenza*

---

### **Pessoas em risco de complicações em caso de infecção pelo vírus influenza**

peças com mais de 50 anos de idade

moradores de asilos

adultos e crianças com doenças pulmonares ou cardiovasculares crônicas  
(incluem os asmáticos)

adultos e crianças com doenças metabólicas crônicas, disfunção renal,  
hemoglobinopatia ou imunossuprimidas (incluindo infecção pelo HIV)

crianças (6 meses a 18 anos de idade) em tratamento prolongado com aspirina  
(fator de risco para síndrome de Reye)

mulheres que estarão no segundo ou terceiro trimestre da gravidez durante o  
período de elevada incidência de gripe

### **Pessoas que podem transmitir influenza para outros de alto risco**

profissionais de saúde

funcionários de asilos

empregados de residências de pessoas com doenças crônicas

familiares (incluem as crianças) em casas de pessoas com doenças crônicas

### **Outros grupos a serem considerados**

peças com doenças crônicas que viajam para locais onde há surtos de gripe

peças que trabalham em locais que fornecem serviços comunitários essenciais

estudantes ou outras instituições fechadas

qualquer pessoa que deseja reduzir o risco de infecção com o vírus influenza

---

## VACINAS DISPONÍVEIS

Assim como na América do Norte e na Europa Ocidental, encontram-se licenciados no Brasil dois tipos de vacinas inativadas contra influenza: as vacinas do tipo *split*, fragmentadas pela exposição a detergentes e purificadas de forma a conter os antígenos de

superfície do vírus e algumas nucleoproteínas virais e as vacinas sub-unitárias, as quais contêm apenas as proteínas de superfície hemaglutina e neuraminidase. De modo geral, as vacinas do tipo *split* e as vacinas subunitárias induzem resposta sorológica semelhante<sup>6</sup>,

mas alguns autores argumentam que as vacinas fragmentadas são mais imunogênicas por também conterem antígenos internos dos vírus influenza<sup>25 51</sup>. Outros sugerem que as vacinas subunitárias apresentam menor índice de eventos adversos por conterem apenas antígenos de superfície<sup>47</sup>. No entanto, inexistem na literatura estudos duplo-cegos, randomizados e controlados comparando a eficácia clínica e a segurança dos dois tipos de vacina. A vacina contendo vírus atenuados de administração intranasal, em processo de licenciamento nos Estados Unidos, vem demonstrando excelentes resultados no que se refere à sua eficácia, segurança e facilidade de aplicação<sup>3 4 5 32</sup>.

**Eficácia da vacinação:** quando existe coincidência entre as variantes de influenza em circulação na comunidade e aquelas contidas na vacina, a imunização previne a infecção em até 90% dos indivíduos<sup>42</sup>. Além dos benefícios médicos relacionados à vacina como a prevenção da doença e de seus agravos, a imunização contra influenza também tem demonstrado benefícios econômicos quando utilizada em trabalhadores saudáveis na medida em que evita a queda da produtividade e a ocorrência de absenteísmo relacionados aos surtos anuais de influenza<sup>9 50</sup>.

Alguns estudos têm demonstrado que a vacinação de crianças resulta na diminuição da incidência de otite média, bem como do consumo de antibióticos<sup>12 23</sup>. Com o surgimento de novos estudos demonstrando os

benefícios da vacinação e o advento da vacina nasal contendo vírus atenuados, de mais fácil administração, o debate sobre a universalização da imunização em crianças saudáveis de baixa idade vem aumentando progressivamente<sup>24 29 31</sup>. Em idosos e portadores de doenças crônicas, normalmente há uma menor indução dos níveis de anticorpos. Porém, ainda assim a vacina oferece proteção satisfatória contra complicações e hospitalizações (entre 30% e 70%)<sup>30 34</sup>. Em indivíduos institucionalizados, a proteção contra hospitalização e pneumonia situa-se entre 50% e 60%, sendo maior contra a ocorrência de óbitos (80%)<sup>2 43</sup>.

**Segurança:** as vacinas contra influenza atualmente em uso são inativadas, compostas por fragmentos ou subunidades protéicas virais e, portanto, incapazes de causar gripe. Após a vacinação, as reações adversas mais frequentes ocorrem no sítio de aplicação da vacina, como dor e vermelhidão no local da injeção, presentes em até 15% dos vacinados. Tais reações são autolimitadas (24-48 horas) e habitualmente não impedem o indivíduo de mover o braço ou realizar suas atividades rotineiras<sup>17 33</sup>.

Reações sistêmicas como febre, mialgia e outras manifestações sistêmicas são menos frequentes e também de curta duração, sendo observadas em 1% a 2% dos vacinados<sup>17 33</sup>. Reações graves como anafilaxia<sup>7</sup> ou Síndrome de Guillan-Barré<sup>26 45</sup> mostram-se extremamente raras.

## ANTIVIRAIS

Embora a vacinação seja a ferramenta de primeira escolha para a prevenção da influenza, os antivirais específicos são medicamentos de grande relevância na prevenção e controle da influenza. Atualmente estão disponíveis na Europa e Estados Unidos quatro medicamentos antivirais específicos para influenza: os fármacos clássicos amantadina e rimantidina, e os antivirais de segunda geração oseltamivir e zanamivir, sendo que estes dois últimos também foram licenciados pelas autoridades sanitárias brasileiras e encontram-se disponíveis no mercado desde 2000. Nos Estados Unidos, a amantadina e a rimantidina estão licenciados para a profilaxia e tratamento da infecção pelo vírus influenza do tipo A desde, respectivamente, 1976 e 1993<sup>10</sup>.

No entanto, estes antivirais apresentam algumas importantes limitações, como o espectro de ação restrito, o rápido desenvolvimento de resistência viral e o fato de provocarem reações adversas no sistema nervoso central e trato gastrointestinal, que têm restringido sua utilização na prática clínica<sup>8 27 41</sup>. Os antivirais de segunda geração, por sua vez, representam novas opções para o tratamento e/ou profilaxia da gripe. Estes são integrantes de uma nova classe de medicamentos específicos contra os vírus influenza A e B, classificados como inibidores de neuraminidase, tendo sido aprovados para o tratamento da influenza nos Estados Unidos e no Brasil, respectivamente, em

1999 e 2000<sup>10</sup>. Na América do Norte, o oseltamivir também já está aprovado para a quimioprofilaxia da influenza.

**Indicações:** o oseltamivir está licenciado no Brasil para o tratamento de infecção por influenza não complicada em adultos maiores de 18 anos apresentando sintomas gripais há menos de 36 horas. Em outros países, o oseltamivir também já está aprovado para utilização em crianças maiores de um ano de idade e adolescentes, bem como para a profilaxia da influenza<sup>10</sup>. Em nosso meio, o processo de aprovação destas outras indicações de uso encontra-se em tramitação no Ministério da Saúde. O antiviral zanamivir está aprovado para o tratamento de doença não complicada causada pelo vírus influenza em indivíduos maiores de 12 anos de idade, sintomáticos por no máximo 48 horas.

**Eficácia:** quando administrado nos dois primeiros dias - idealmente nas primeiras 36 horas - do início das manifestações da gripe, os inibidores de neuraminidase podem reduzir em 25%-30% a duração e em aproximadamente 40% a gravidade dos sintomas de infecções não complicadas. Além disso, estes antivirais mostram-se promissores na redução, em aproximadamente dois dias, do tempo necessário para que o indivíduo acometido restabeleça as atividades normais<sup>8 10 22 41 49</sup>.

Com relação ao papel dos antivirais na quimioprofilaxia da influenza, quando administrados profilaticamente para adultos ou crianças saudáveis, os antivirais amandatina e rimantadina apresentam eficácia de 60%-90% na prevenção de infecção por influenza do tipo A, enquanto o oseltamivir apresenta 60%-90% de eficiência na prevenção da influenza causada pelos vírus do tipo A e do tipo B. Não há dados suficientes referentes ao uso dos inibidores de neuraminidase em gestantes, bem como ainda são aguardados resultados complementares sobre a eficácia dos mesmos no tratamento de indivíduos de alto risco de complicações relacionadas à influenza<sup>10</sup>.

*Reações adversas:* estudos clínicos realizados com zanamivir inalável evidenciaram a mesma frequência

de eventos adversos para os pacientes que receberam o fármaco e para o grupo que recebeu placebo. Os eventos adversos mais frequentes nos dois grupos, observados em menos de 5% dos pacientes foram: diarreia, náusea, sinusite, sintomas nasais, bronquite, tosse, cefaléia, e infecções no nariz, ouvido ou garganta<sup>10</sup>.

Com relação ao oseltamivir, os eventos adversos mais frequentemente relatados foram de ordem gastrointestinal: 10% dos indivíduos apresentaram náuseas (contra 6% do grupo placebo) e 9% apresentaram vômitos (contra 3% do grupo placebo). Alguns estudos referem que a administração concomitante de oseltamivir com alimentos diminui a frequência de manifestações gastrointestinais<sup>10 49</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ambrosch F, Fedson D. Epidemiology of influenza vaccine distribution. *In: Abstract, Options for the control of influenza IV* p126, 2000.
- Arden NH, Patriarca PA, Kendal AP. Experiences in the use and efficacy of inactivated influenza vaccine in nursing homes. *In: Kendal AP, Patriarca PA (eds) Options for the control of influenza*, NY: Alan R. Liss, Inc., New York, p.155-168, 1986.
- Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, King J, Kotloff K, Bernstein DI, Hayden FG, Zangwill K, Yan L, Wolff M. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *The Journal of Pediatrics* 136: 168-175, 2000.
- Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, Treanor J, Zangwill K, Hayden FG, Bernstein DI, Kotloff K, King J, Piedra PA, Block SL, Yan L, Wolff M. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 181: 1133-1137, 2000.
- Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, Iacuzio D, Wolff M. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *The New England Journal of Medicine* 338: 1405-1412, 1998.
- Beyer WEP, Palache AM, Osterhaus ADME. Comparison of serology and reactogenicity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines: A review and meta-analysis of the literature. *Clinical Drug Investigation* 15: 1-12, 1998.
- Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, Taylor JW, Foy HM, Fox JP. Safety of influenza vaccination in allergic children. *The Journal of Infectious Diseases* 136: S652-S655, 1977.
- Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy-Neuraminidase inhibitors. *Drugs* 56: 537-553, 1998.
- Campbell DS and Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 39: 408-414, 1997.
- Centers for Disease Control. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 48 (RR-14): 1-10, 1999.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 50 (RR-4): 1-44, 2001.
- Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 149: 1113-1117, 1995.
- Cox NJ, Fukuda K. Influenza. *Infectious Disease Clinics of North America* 12: 27-38, 1998.
- Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 354: 1277-1282, 1999.
- Dab W, Quenel P, Cohen JM, Hannoun C. A new influenza surveillance system in France: the Ile-de-France "GROG". 2. Validity of indicators (1984-1989). *European Journal of Epidemiology* 7: 579-587, 1991.
- Ghendon Y. Influenza its impact and control. *World Health Statistic* 1992; Q 45: 306-311. Quoted in: Lüscher-Mattli, M. Influenza chemotherapy: A review of the present state of art and of new drugs in development. *Archives of Virology* 145: 2233-2248, 2000.
- Govaert ME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *British Medical Journal* 307: 988-990, 1993.
- Grupo Regional de Observação da Gripe. *Boletim GROG (Grupo Regional de Observação da Gripe)* 3: 1-6, 1998.
- Hannoun C, Dab W, Cohen JM. A new influenza surveillance system in France: the Ile-de-France "GROG". 1. Principles and methodology. *European Journal of Epidemiology* 5: 285-293, 1989.
- Hannoun C. Role of international networks for the surveillance of influenza. *European Journal of Epidemiology* 10: 459-461, 1994.
- Hannoun C. *La grippe et ses virus*. Paris, France: Presses Universitaires de France, p.60-61, 1995.
- Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K. Efficacy and safety of the neuraminidase. *The New England Journal of Medicine* 337: 874-880, 1997.
- Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *American Journal of Diseases of Children* 145: 445-448, 1991.

24. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, Black S, Shinefield H, Fukuda K. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *The New England Journal of Medicine* 342: 232-139, 2000.
25. Jennings R, Smith TL, Spencer RC, Mellersh AM, Edey D, Fenton P, Potter CW. Inactivated influenza virus vaccine in man: a comparative study of subunit and split vaccines using two methods for assessment of antibody responses. *Vaccine* 2: 75-80, 1984.
26. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, Clark S, Haber P, Stolley PD, Schonberger LB, Chen RT. The Guillian-Barré Syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *The New England Journal of Medicine* 339: 1797-1802, 1998.
27. Laver WG, Bischofberger N, Webster RG. Dismantling flu viruses. *Scientific American* 280: 78-87, 1999.
28. Lui KJ, Kendal AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *American Journal of Public Health* 77: 712-716, 1987.
29. McIntosh K, Lieu T. Is it time to give influenza vaccine to healthy infants? *The New England Journal of Medicine* 342: 275-276, 2000.
30. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA, Rhodes PH. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Annals of Internal Medicine* 121: 947-952, 1994.
31. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *New England Journal of Medicine* 342: 225-231, 2000.
32. Nichol KL. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults. A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 282: 137-144, 1999.
33. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 156: 1546-1550, 1996.
34. Nichol KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Archives of Internal Medicine* 158: 1769-1776, 1998.
35. Nicholson KG. Human influenza. *In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds) Textbook of influenza.* Oxford, UK: Blackwell Science, Oxford, UK, p. 219-264, 1998.
36. Noble GR. Epidemiologic and clinical aspects of influenza. *In: Beare AS (ed) Basic and applied influenza research.* CRC Press, Boca Raton, Florida: 11-50, 1982.
37. Organização Mundial da Saúde. Recommendation for the composition of influenza virus vaccines for 1999. *Weekly Epidemiological Record* 73: 305-308, 1998.
38. Organização Mundial da Saúde. *Weekly Epidemiological Record* 75: 281-288, 2000.
39. Organização Mundial da Saúde. *Weekly Epidemiological Record* 75: 330-333, 2000.
40. Organização Mundial da Saúde. *Weekly Epidemiological Record* 76: 58-61, 2001.
41. Oxford JS, Lambkin R. Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy. *Drug Discovery Today* 3: 448-456, 1998.
42. Palache AM. Influenza vaccines: a reappraisal of their use. *Drugs* 54: 841-856, 1997.
43. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, Hall WN, Kendal AP, Bregman DJ, Schonberger LB. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *The Journal of the American Medical Association* 253: 1136-1139, 1985.
44. Projeto VigiGripe. *Boletim Notícias VigiGripe* 2: 2-5, 2001.
45. Ropper AH, Victor M. Influenza vaccination and the Guillian-Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine* 339: 1845-1846, 1998.
46. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *American Journal of Public Health* 87: 1944-1950, 1997.
47. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, Tozzi AE, Raschetti R. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. *Vaccine* 17: 1898-1904, 1999.
48. Toniolo-Neto J. "Dia de Vacinação do Idoso" e "Projeto VigiGripe": Conjunto de medidas interativas para a prevenção da influenza e suas complicações. Tese de Doutorado, Universidade Federal de São Paulo, Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica. São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 2001.
49. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Bárbaras R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *The Journal of the American Medical Association* 283: 1016-1024, 2000.
50. 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: The Journal of the American Medical Association* 281: 908-913, 1999.
51. Zei T, Neri M, Lorio AM. Immunogenicity of trivalent subunit and split influenza vaccines (1989-90 winter season) in volunteers of different groups of age. *Vaccine* 9: 613-617, 1991.