

ORIENTAÇÃO

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

1899-2013
113 anos



NÚMERO: 001/2013

DATA: 30/01/2013

ASSUNTO: Terapêutica e quimioprofilaxia da gripe sazonal, época gripal 2012/2013
PALAVRAS-CHAVE: Gripe sazonal, terapêutica, quimioprofilaxia
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Ana Leça (analeca@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, emite-se a Orientação seguinte:

I. Recomendações para terapêutica com oseltamivir

1. Princípios gerais

- a. A terapêutica antiviral é uma decisão clínica individualizada, tendo em atenção a disponibilidade de uma vacina eficaz e as características clínicas de cada caso;
- b. As principais indicações para a terapêutica com oseltamivir são descritas no Quadro 1. Inserem-se numa estratégia de risco: prevenção/minimização da evolução para doença grave e prevenção/minimização da transmissão da infeção a pessoas de risco;
- c. Recomenda-se iniciar terapêutica o mais precocemente possível, de preferência, nas primeiras 48 horas após o aparecimento dos sintomas;
- d. Em doentes inicialmente não medicados, perante sinais e sintomas de gravidade/agravamento clínico, deve iniciar-se a terapêutica antiviral, independentemente do tempo de evolução da doença;
- e. Em época de atividade gripal o início do tratamento antiviral não deve depender da confirmação laboratorial;
- f. A história de vacinação contra a gripe sazonal na época 2012/2013 não é motivo para protelar a terapêutica, quando clinicamente aconselhável;
- g. Os casos confirmados de gripe em pessoas vacinadas são considerados falência vacinal, devendo ser notificados ao INFARMED¹;
- h. Esta Orientação será, se necessário, atualizada e revista em função da evolução epidemiológica da gripe.

¹ Ficha disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_D E_RAM

2. Recomendações para terapêutica com oseltamivir

Quadro 1 – Recomendações para terapêutica com oseltamivir

Critério	Terapêutica com oseltamivir	Observações
<p>1. CRITÉRIOS DE GRAVIDADE CLÍNICA OU DOENÇA PROGRESSIVA²</p>	<p>Recomendada</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Eventual aumento da dose - Eventual aumento da duração do tratamento - Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso - Independentemente do tempo de evolução da doença e de pertencer ou não a grupos de risco
<p>2. PERTENCENTE A GRUPOS DE RISCO</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idade ≥ 65 anos ▪ Portadores de doença crónica (principalmente se grave e/ou descompensada) <p>Pulmonar (incluindo asma com necessidade de terapêutica diária mantida com corticoides inalados); cardiovascular (excluindo hipertensão arterial isolada); renal; hepática; hematológica (incluindo drepanocitose); neurológica e neuromuscular; metabólica (nomeadamente diabetes <i>mellitus</i>); oncológica</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Imunodeprimidos <p>Incluindo imunossupressão induzida por medicamentos ou infeção por VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obesidade mórbida <p>≤10 anos - IMC ≥25; >10 anos < 18 anos - IMC ≥35; ≥ 18 anos - IMC >40</p> <p>Nota -risco acrescido a partir de IMC >30</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idade ≤18 anos sob terapêutica de longa duração com salicilatos (risco síndrome Reye) ▪ Grávidas, puérperas (até 15 dias pós-parto) e interrupção da gravidez (em qualquer idade gestacional e até 15 dias pós-interrupção) 	<p>Recomendada</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso - Independentemente do tempo de evolução da doença - Pode manter-se durante o aleitamento materno
<p>3. DOENTES INTERNADOS, qualquer que seja o motivo de internamento, que desenvolvem gripe à data ou no decurso do internamento</p>	<p>Recomendada</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso - Independentemente da clínica e de pertencerem ou não a grupos de risco
<p>4. PROFISSIONAIS DE SAÚDE com gripe em contacto com doentes ou pertencentes a grupos de risco (risco de transmissão da doença)</p>	<p>Recomendada</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso

² Ver página 5

Considerando que a terapêutica antiviral é também uma decisão clínica individualizada, o médico poderá ponderar a prescrição de oseltamivir a doentes não incluídos nas recomendações do Quadro 1.

Nestas situações aconselha-se (Quadro 2):

Quadro 2 – Decisão terapêutica em base individual

Critério	Terapêutica com oseltamivir	Observações
1. SEM CRITÉRIOS DE GRAVIDADE CLÍNICA OU DOENÇA PROGRESSIVA 2. NÃO PERTENCENTE A GRUPO DE RISCO 3. NÃO INTERNADO	Sem indicação formal (decisão clínica individualizada)	Se não iniciar antiviral: - Terapêutica sintomática - Auto-vigilância Se agravamento: - Iniciar oseltamivir

3. Particularidades da idade pediátrica

Na idade pediátrica, os sintomas de gripe podem ser comuns a uma grande variedade de situações, pelo que, perante quadros clínicos de gravidade clínica ou agravamento progressivo, se recomenda a investigação laboratorial da infeção pelo vírus da gripe.

As recomendações do Quadro 1 aplicam-se também à idade pediátrica e, neste contexto, o início do tratamento antiviral não deve depender da confirmação laboratorial.

A terapêutica com oseltamivir em crianças de idade inferior a 12 meses foi recomendada, excecionalmente, na pandemia de 2009/2010, tendo sido utilizada em muitos países, incluindo Portugal.

No atual Resumo das Características do Medicamento (RCM)³ revisto pela *European Medicines Agency* (EMA) em 04.10.2012, é referido que “é indicado para o tratamento de lactentes com idade inferior a 1 ano durante um surto de pandemia da gripe”, não havendo referência à situação de gripe sazonal. No entanto, também é referido que “o médico assistente deve ter em consideração a patogenicidade da estirpe em circulação e o quadro subjacente do doente para assegurar que existe um benefício potencial para a criança”, sendo aconselhadas as doses para este grupo etário.

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em dezembro de 2012, a utilização de oseltamivir para tratamento e profilaxia em crianças a partir da segunda semana de vida.⁴

³ [http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR - Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf)

⁴ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333205.htm>

II. Terapêutica com oseltamivir

1. Informações gerais

O fosfato de oseltamivir existe na formulação de cápsulas de 75mg (Tamiflu®), que podem ser adquiridas pelos hospitais ou nas farmácias de oficina mediante prescrição médica. As cápsulas podem ser manipuladas para a obtenção de suspensão para administração por via oral ou sonda naso-gástrica (ver página 7).

A única contraindicação descrita no RCM é a hipersensibilidade à substância ativa e aos excipientes. Nos efeitos indesejáveis estão descritos náuseas, vômitos e cefaleias. Estes efeitos são menos frequentes quando o medicamento é administrado em simultâneo com alimentos.

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

2. Esquemas terapêuticos

Quadro 3 - Esquemas terapêuticos de acordo com a idade e a função renal

Idade	Peso	Dose	Função renal
ADULTOS	_____	75 mg de 12/12 h (5 dias)	Depuração da creatinina em adultos: <ul style="list-style-type: none"> - >30 ml/min: sem alteração de dose - 10–30 ml/min: 75 mg/dia ou 30 mg de 12/12 h - ≤10 ml/min: não recomendado - Doente em diálise: <ul style="list-style-type: none"> Hemodiálise – 30 mg, 1 hora após a sessão, 3 tomas durante 1 semana (após ingestão de alimentos) Diálise peritoneal - 30 mg Toma única após a troca de solução de diálise
CRIANÇAS DE IDADE ≥12 MESES	> 40 kg	75 mg de 12/12 h (5 dias)	Não existem dados clínicos em crianças com insuficiência renal que permitam fazer quaisquer recomendações de dose; no entanto parece sensato aplicar a regra utilizada para os adultos, ajustando a dose em função do peso ⁵
	24 – 40 Kg	60 mg de 12/12 h (5 dias)	
	15 – 23 Kg	45 mg de 12/12 h (5 dias)	
	< 15 kg	30 mg de 12/12 h (5 dias)	
CRIANÇAS DE IDADE <12 MESES	0-1 mês	2 mg/Kg de 12/12 horas (5 dias)	Nos pré-termos (e até às 40 semanas de idade corrigida) alguns autores recomendam 1mg/Kg de 12 em 12 h
	1-3 meses	2,5 mg/Kg de 12/12 horas (5 dias)	
	3-12 meses	3 mg/Kg de 12/12 horas (5 dias)	

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

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

RN baixo peso até aos 2 anos = 0,33; RN termo até aos 2 anos = 0,45; > 2 anos = 0,55; Sexo masculino na puberdade =0,70

3. Doença grave e progressiva

Em meio hospitalar, nos doentes gravemente doentes ou com doença progressiva, incluindo grávidas e crianças, é recomendado:

- Aumentar a dose a administrar de 12 em 12 horas:
 - Adultos: até 150 mg/dose
 - Crianças: até 6 mg/kg peso por dose, sem ultrapassar 150 mg/doseApesar de não ser a dose convencional aprovada não se registaram, até à data, manifestações adversas relacionadas com a administração na posologia acima referida.
- Aumentar a duração do tratamento para 10 dias.

III. Terapêutica com zanamivir endovenoso (uso compassivo)

A utilização da formulação endovenosa de zanamivir (solução aquosa) tem sido efetuada em regime de utilização compassiva, em situações clínicas muito restritas e precisas. Atendendo à demora do processo, numa situação de reconhecida gravidade clínica em que o início da terapêutica é um fator prognóstico decisivo considerou-se importante a constituição de uma reserva nacional de um pequeno número doses com disponibilidade imediata.

Assim, a pedido da DGS, o INFARMED emitiu uma AUE, que permitiu à empresa produtora (GSK) a importação de um pequeno número de tratamentos, que constitui a reserva estratégica nacional de zanamivir endovenoso, que ficará armazenada na Farmácia do Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar Lisboa Norte).

O procedimento para a sua aquisição encontra-se descrito na Orientação da Direção-Geral da Saúde 027 de 21/12/2012 (disponível em www.dgs.pt).

Os doentes são elegíveis para o tratamento quando se aplicam todos os critérios seguintes:

- Internado com doença grave
- Confirmação laboratorial de infeção pelo vírus da gripe
- Impossibilidade de utilização de outra terapêutica antiviral aprovada, ou se o zanamivir e.v. for considerada a terapêutica mais apropriada
- Idade \geq 6 meses.

IV. Quimioprofilaxia pós-exposição com oseltamivir

1. Princípios gerais

- a) A vacinação é a principal medida de prevenção da gripe sazonal. A quimioprofilaxia não deve ser considerada um substituto da vacinação. A quimioprofilaxia diminui mas não elimina o risco de gripe e, após a sua paragem, a suscetibilidade à gripe mantém-se.

- b) Não há indicação para quimioprofilaxia em crianças e adultos saudáveis com base em potenciais exposições na comunidade.
- c) Atendendo às atuais características da atividade gripal, a quimioprofilaxia pós-exposição só deve ser ponderada em situações de exceção, a avaliar caso a caso: pelo médico assistente em doentes pertencentes a grupos de risco (Quadro 1) ou pela autoridade de saúde nas situações de surto em instituições.
- d) Não há indicação para quimioprofilaxia pré-exposição, para quimioprofilaxia de longa duração, nem para esquemas profiláticos repetidos;
- e) Se uma pessoa em regime de quimioprofilaxia desenvolver síndrome gripal, deve iniciar terapêutica e, neste caso, os dias de quimioprofilaxia já efetuados não são contabilizados;
- f) A quimioprofilaxia deve ser suspensa se houver exclusão laboratorial de gripe no caso índice.

2. Esquemas de quimioprofilaxia com oseltamivir – Quadro 4

Quadro 4 - Esquemas de quimioprofilaxia de acordo com a idade e a função renal

	Peso	Dose	Função renal
ADULTOS	_____	75 mg de 24/24 h (10 dias)	<p>Depuração da creatinina em adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - >30 ml/min: sem alteração de dose - 10 - 30 ml/min: 75 mg/dia ou 30 mg de 12/12 h - ≤10 ml/min: não recomendado - Doente em diálise: <ul style="list-style-type: none"> Hemodiálise – 30 mg, 1 hora após a sessão, em sessões alternadas de diálise, perfazendo 10 dias Diálise peritoneal - 30 mg após a troca de solução de diálise, repete uma semana depois, podendo continuar na mesma dose semanal enquanto necessário
CRIANÇAS DE IDADE ≥12 MESES	> 40 kg	75 mg de 24/24 h (10 dias)	<p>Não existem dados clínicos em crianças com insuficiência renal que permitam fazer quaisquer recomendações de dose; no entanto parece sensato aplicar a regra utilizada para os adultos, ajustando a dose em função do peso (Nota de rodapé da página 4)</p>
	24 – 40 Kg	60 mg de 24/24 h (10 dias)	
	15 – 23 Kg	45 mg de 24/24 h (10 dias)	
	< 15 kg	30 mg de 24/24 h (10 dias)	
CRIANÇAS DE IDADE <12 MESES	0-1 mês	2 mg/Kg de 24/24 h (10 dias)	<p>Não existem dados clínicos em crianças com insuficiência renal que permitam fazer quaisquer recomendações de dose; no entanto parece sensato aplicar a regra utilizada para os adultos, ajustando a dose em função do peso (Nota de rodapé da página 4)</p>
	1-3 meses	2,5 mg/Kg de 24/24 h (10 dias)	
	3-12 meses	3 mg/Kg de 24/24 h (10 dias)	

V. Manipulação das cápsulas de oseltamivir

As cápsulas de 75 mg podem ser manipuladas para a preparação de suspensão para administrar por via oral ou por sonda naso-gástrica.

1. Dose de 75mg – manipulado para administração por via oral

Para adultos, adolescentes ou crianças com mais de 40 Kg, com indicação para tomas de 75mg de Tamiflu®, que sejam incapazes de deglutir as cápsulas, recomenda-se o seguinte procedimento: abrir a cápsula e verter o seu conteúdo numa pequena quantidade (uma colher de chá) de um produto alimentar doce adequado, para mascarar o sabor amargo, tal como: mel, açúcar mascavado ou açúcar de mesa dissolvido em água, leite condensado, puré de maçã ou iogurte. A mistura deve ser administrada imediatamente após a sua preparação e tomada na totalidade.

2. Dose inferior a 75mg – manipulado para administração por via oral

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

- Abrir cuidadosamente a cápsula vertendo o seu conteúdo num pequeno recipiente;
- Adicionar, com o auxílio de uma seringa graduada, 5ml de água. Agitar cerca de dois minutos;
- Retirar para a seringa a quantidade exata da mistura, correspondente à dose adequada ao peso do doente (Quadro 5 e Quadro 6);
- Num segundo recipiente adicionar à mistura uma pequena quantidade (uma colher de chá no máximo) de um produto alimentar doce adequado, para mascarar o sabor amargo. O mel só deve ser usado em crianças de idade superior a dois anos. Misturar bem;
- Administrar a totalidade do conteúdo deste segundo recipiente imediatamente após a sua preparação. Se permanecer alguma mistura no recipiente deitar uma pequena quantidade de água e voltar a administrar.

Quadro 5. Volume de suspensão de Tamiflu® e água, para cada dose, para crianças de peso <40Kg

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

3. Manipulado para administração por sonda naso-gástrica

Abrir as cápsulas necessárias (e.g. 2 cápsulas para 150 mg) e diluir em 10 a 20 ml de soro. Administrar a diluição pela sonda naso-gástrica, seguido de instilação de soro para lavagem da sonda.

NOTAS ADICIONAIS - PRESENÇA DE COINFEÇÕES

- A presença de coinfeção viral ou bacteriana deve ser considerada, e a decisão de iniciar terapêutica antiviral não deve excluir a necessidade de outras investigações ou tratamentos, se clinicamente justificados.
- Para além da pneumonia causada diretamente pela replicação do vírus nas vias aéreas inferiores, há atualmente evidência que a pneumonia por coinfeção bacteriana (especialmente *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, alguns dos quais metilino-resistentes) pode contribuir para a evolução para uma forma grave e progressiva da doença.
- Sendo estas coinfeções mais frequentes do que inicialmente reconhecido, a terapêutica antimicrobiana empírica e precoce da pneumonia adquirida na comunidade deve ser ponderada em função da clínica apresentada por cada doente.
- Em época de gripe sazonal, especial atenção deve ser dada aos doentes provenientes de regiões onde doenças endémicas podem ter formas de apresentação clínica semelhantes à gripe, nomeadamente dengue e malária. Nestas situações, os exames tendentes ao esclarecimento diagnóstico não deverão ser adiados, mesmo que tenha sido iniciada terapêutica com oseltamivir.

Bibliografia

- HPA guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza. Dec 2011 Version 3 Rev Oct 2012
- Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians (Current for the 2012-2013 Influenza Season). CDC Dec 2012
- American Academy of Pediatrics. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2012-2013 *Pediatr* 2012;130:780
- FDA expands Tamiflu's use to treat children younger than 1 year. FDA Press announcement Dec 2012
- Resumo das características do medicamento Tamiflu® 75mg cápsulas 2007 EMA (European Medicines Agency) rev Oct 2012
- AMMI Canada Guidelines. The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners 2012/2013. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012; (23)4:e79

- Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Jan 2011; 60:1
- HPA Critical care management of adults with influenza with particular reference to H1N1 2009 version 3 Jan 2011
- IDSA (Infectious Diseases Society of America) Guidelines for Seasonal Influenza in Adults and Children. Clin Inf Dis 2009; 48:1003–32
- Update on Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection in Humans. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. N Engl J Med 358-3, January 17, 2008. www.nejm.org

Esta Orientação está disponível no portal da DGS: <http://www.dgs.pt>

Coordenação

Ana Leça (DGS), Isabel Castelão (DGS), Graça Freitas (DGS)

Colaboração:

Filipe Froes, Pneumologista, Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.; Consultor da DGS

José Gonçalo Marques, Pediatra, Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.

Kamal Mansinho, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.

Paula Valente, médica de Saúde Pública; ARS Alentejo; colaboradora/Consultora da DGS

Teresa Tomé, Pediatra, neonatologista, Maternidade Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde