

NÚMERO: 007/2015
DATA: 26/01/2015
ATUALIZADA 03/12/2015

ASSUNTO: Terapêutica e quimioprofilaxia da gripe sazonal
PALAVRAS-CHAVE: Gripe sazonal, terapêutica, quimioprofilaxia
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde

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:

1. Recomendações para terapêutica com oseltamivir

1.1. 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 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 vigilância e evolução epidemiológica da gripe.

¹ Ficha disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>
Orientação nº007/2015 de 26/01/2015 atualizada 03/12/2015

1.2. Recomendações

No Quadro 1 são descritas as principais recomendações para a terapêutica com oseltamivir.

Quadro 1 – Recomendações para terapêutica com oseltamivir

Critério	Terapêutica com oseltamivir	Observações
1. CRITÉRIOS DE GRAVIDADE CLÍNICA OU DOENÇA PROGRESSIVA ²	Recomendada	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciar com a maior brevidade e sem necessidade de aguardar a confirmação laboratorial - 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 - Eventual aumento da dose e da duração do tratamento, principalmente se documentada manutenção da replicação viral³
2. PERTENCENTE A GRUPOS DE RISCO <ul style="list-style-type: none"> ▪ Idade ≥ 65 anos ▪ Portadores de doença crónica (principalmente se grave e/ou descompensada) 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 ▪ Imunodeprimidos Incluindo imunossupressão induzida por medicamentos ou infeção por VIH ▪ Obesidade mórbida <10 anos - IMC >25; >10 anos < 18 anos - IMC >35; > 18 anos - IMC >40 Nota -risco acrescido a partir de IMC >30 ▪ Terapêutica de longa duração com salicilatos e Idade ≤18 anos (risco Síndrome de Reye) ▪ Grávidas, puérperas (até 15 dias pós-parto) e interrupção da gravidez (em qualquer idade gestacional e até 15 dias pós-interrupção) 	Recomendada	<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
3. DOENTES INTERNADOS , qualquer que seja o motivo de internamento, que desenvolvem gripe à data ou no decurso do internamento	Recomendada	<ul style="list-style-type: none"> - Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso, da clínica e de pertencerem ou não a grupos de risco
4. PROFISSIONAIS DE SAÚDE com gripe em contacto com doentes ou pertencentes a grupos de risco (risco de transmissão da doença)	Recomendada	<ul style="list-style-type: none"> - Independentemente de terem sido vacinados contra a gripe sazonal na época em curso

² Ver ponto 2.2. (pág. 4)

³ Avaliar a presença de critérios para uso compassivo de zanamivir e.v. (Norma nº 017/2015 de 19/11/2015)

1.3. 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, incluindo recém-nascidos e, neste contexto, o início do tratamento antiviral não deve depender da confirmação laboratorial.

2. Terapêutica com oseltamivir

O fosfato de oseltamivir existe na formulação de cápsulas de 75 mg (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 ponto 5). No Quadro 2 estão descritos os esquemas terapêuticos de acordo com a idade e a função renal.

A única contraindicação descrita no Resumo das Características do Medicamento (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.

Quadro 2 - 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: - >60 ml/min: sem alteração de dose - 30-59 ml/min: 75 mg/dia - >10-29 ml/min: 30 mg /dia - ≤10 ml/min: não recomendado Doente em diálise: - 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 ⁴ Nos pré-termos recomenda-se: - <38 semanas de idade corrigida - 1 mg/Kg de 12/12 h - 38 a 40 semanas de idade corrigida - 1,5 mg/Kg de 12/12 h - >40 semanas de idade corrigida - 3 mg/Kg de 12/12 h
	24 - 40 Kg	60 mg de 12/12 h (5 dias)	
	15 - 23 Kg	45 mg de 12/12 h (5 dias)	
	10 - 14 kg	30 mg de 12/12 h (5 dias)	
CRIANÇAS DE IDADE <12 MESES	_____	3 mg/Kg de 12/12 horas (5 dias)	

⁴ Determinação da taxa de filtração glomerular (TFG) em crianças (Fórmula de Schwartz):

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

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

Em meio hospitalar, nos doentes gravemente doentes ou com doença progressiva, incluindo grávidas e crianças ≥ 6 meses, e principalmente se documentada persistência da replicação viral, é recomendado:

- a. 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/dose
Apesar de não ser a dose convencional aprovada não se registaram, até à data, manifestações adversas relacionadas com a administração na posologia acima referida.
- b. Aumentar a duração do tratamento para 10 dias³.

Os doentes são elegíveis para estes esquemas terapêuticos quando se aplicam os critérios seguintes:

- a. Dispneia em repouso ou para pequenos esforços;
- b. Frequência respiratória consistentemente ≥ 30 cpm no adulto; >50 cpm se idade inferior a 6 meses ou >40 cpm se idade superior a 6 meses;
- c. Saturação periférica de O₂ $\leq 92\%$ (ar ambiente) na ausência de outra causa;
- d. Suspeita clínica de pneumonia (enquanto aguarda radiografia do tórax) ou pneumonia;
- e. Hemoptise;
- f. Instabilidade hemodinâmica (no adulto TA sistólica <90 mmHg ou diminuição superior a 30 mmHg em relação ao valor basal ou diastólica ≤ 60 mmHg, exceto se corresponder ao valor basal)
- g. Vômitos persistentes e/ou diarreia grave.

3. Doença grave e progressiva

O internamento em Unidades de Cuidados Intensivos deve ser efetuado de acordo com os critérios habituais da prática clínica, sendo recomendada na presença de qualquer um dos seguintes critérios:

- a. PaO₂ <60 mmHg com FiO₂ máximo;
- b. Hipercápnia progressiva;
- c. Acidose grave (pH $<7,26$);
- d. Choque séptico;
- e. Aparecimento de alteração do estado de consciência (e.g., confusão, desorientação temporo-espacial, estupor, coma);
- f. Pneumonia com pontuação CURB-65 ≥ 4 ;
- g. Pneumonia viral primária;
- h. Outra falência orgânica além da respiratória.

Nos lactentes e nas crianças mais jovens deve ser assegurado o acesso a cuidados intensivos na presença de:

- a. Crises de apneia, cianose ou palidez;
- b. Esforço respiratório acentuado com risco de exaustão; irregularidade dos movimentos respiratórios;
- c. Hipoxemia com necessidade de aumento progressivo de FiO₂;
- d. Hipercapnia progressiva;
- e. Choque;
- f. Bradicardia / taquicardia persistente;
- g. Irritabilidade extrema / depressão acentuada do estado de consciência;
- h. Outra falência orgânica.

4. Doentes imunodeprimidos

No caso dos doentes imunodeprimidos recomenda-se:

- Iniciar oseltamivir independentemente da duração dos sintomas ou zanamivir e.v. se houver suspeita de a fonte de contágio ter um vírus resistente ao oseltamivir;
- Se doença grave sob oseltamivir, em caso de progressão ou má resposta avaliar possibilidade de zanamivir e.v. devido ao risco acrescido de resistências.

5. 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 emite anualmente uma Autorização de Utilização Excepcional (AUE), que permite à empresa produtora *GlaxoSmithKline* (GSK) a importação de um pequeno número de tratamentos que constitui a reserva estratégica nacional de zanamivir endovenoso que fica armazenada na Farmácia do Hospital de Santa Maria -Centro Hospitalar Lisboa Norte.

O procedimento para a sua disponibilização encontra-se descrito na Norma nº 017/2015 de 19/11/2015 (<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0172015-de-19112015.aspx>).

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

- Internado com doença grave em Unidade de Cuidados Intensivos ou Unidade de Cuidados Intermédios;
- Confirmação laboratorial de infeção pelo vírus da gripe (teste rápido, PCR ou cultura);
- Impossibilidade de utilização de outra terapêutica antiviral aprovada, incapacidade de utilização da via oral/entérica ou se o zanamivir e.v. for considerada a terapêutica mais apropriada (por exemplo, resistência suspeitada ou documentada ao oseltamivir).

6. Quimioprofilaxia pós-exposição com oseltamivir

6.1. Princípios gerais

- 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;
- Não há indicação para quimioprofilaxia em crianças e adultos saudáveis com base em potenciais exposições na comunidade;
- Não há indicação para quimioprofilaxia pré-exposição, para quimioprofilaxia de longa duração, nem para esquemas profiláticos repetidos;
- Atendendo às 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 pelas autoridades de saúde nas situações de surto em instituições;
- No RCM do Tamiflu® não há recomendação para a quimioprofilaxia em crianças de idade inferior a 12 meses (exceto em situação de pandemia). No entanto, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a Academia Americana de Pediatria recomendam a quimioprofilaxia a partir dos 3 meses, quando clinicamente justificável;

- f. 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;
- g. A quimioprofilaxia deve ser suspensa se houver exclusão laboratorial de gripe no caso índice;
- h. A terapêutica antiviral é também uma decisão clínica individualizada, o médico pode ponderar a prescrição de oseltamivir a doentes não incluídos nestas recomendações.

6.2. Esquemas de quimioprofilaxia pós-exposição com oseltamivir

No Quadro 3 estão descritos os esquemas de quimioprofilaxia de acordo com a idade e a função renal.

Quadro 3 - 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)	Depuração da creatinina em adultos: <ul style="list-style-type: none"> - >60 ml/min: sem alteração de dose - 30-59 ml/min: 30 mg/dia - >10 - 29 ml/min: 30 mg em dias alternados - ≤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)	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 pg. 4) No RCM do Tamiflu® não há recomendação para a quimioprofilaxia em crianças de idade inferior a 12 meses. O CDC e a Academia Americana de Pediatria recomendam a quimioprofilaxia a partir dos 3 meses, quando clinicamente justificável.
	24 - 40 Kg	60 mg de 24/24 h (10 dias)	
	15 - 23 Kg	45 mg de 24/24 h (10 dias)	
	10 - 14 kg	30 mg de 24/24 h (10 dias)	
CRIANÇAS DE IDADE >3-12 MESES	_____	3 mg/Kg de 24/24 h (10 dias)	

7. 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.

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

Para adultos, adolescentes ou crianças com mais de 40 Kg, com indicação para tomas de 75 mg 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.

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

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

- a. Abrir cuidadosamente a cápsula vertendo o seu conteúdo num pequeno recipiente;

- b. Adicionar, com o auxílio de uma seringa graduada, 5 ml de água. Agitar cerca de dois minutos;
- c. Retirar para a seringa a quantidade exata da mistura, correspondente à dose adequada ao peso do doente (Quadro 4);
- d. 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;
- e. Administrar a totalidade do conteúdo deste segundo recipiente imediatamente após a sua preparação. Se permanecer algum vestígio da mistura no recipiente deitar uma pequena quantidade de água e voltar a administrar.

Quadro 4 - Volume de suspensão de Tamiflu® e água, para cada dose, para crianças de peso <40Kg

Peso	Dose	Volume para cada dose
< 10 kg	Consultar Quadro 2 e Quadro 3.	Exemplo: Lactente com 6 kg (3 mg/Kg/dose) Regra de 3 simples: 75 mg → 5 ml 18 mg → X $X = 18 \text{ mg} \times 5 \text{ ml} / 75 \text{ mg} = 1,2 \text{ ml}$ (se dose <1 ml utilizar seringa de insulina)
10 - 14 Kg	30 mg	2 ml
15 - 22 Kg	45 mg	3 ml
23 - 40 Kg	60 mg	4 ml

7.3. 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.

8. Notas adicionais - Presença de coinfeções

- a. 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;
- b. 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 meticilino-resistentes) pode contribuir para a evolução para uma forma grave e progressiva da doença;
- c. 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;
- d. Em época de gripe sazonal, deve ser dada atenção especial 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

Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Jan2011
<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6001.pdf>

CDC Considerations Related to Investigational Use of Intravenous Zanamivir for 2015-2016 Influenza Season
<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/intravenous-antivirals.htm>

CDC Health Update Regarding Treatment of Patients with Influenza with Antiviral Medications. Health Alert Network
<http://emergency.cdc.gov/han/han00375.asp>

HPA Critical care management of adults with influenza with particular reference to H1N1 2009 version 3 Jan 2011
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/309860/H1N1_Adult_Clinical_Practice_e1.4.pdf

Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians
<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>

PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza (2015-16). Version 6.0 Public Health England. August 2015
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457735/PHE_guidance_antivirals_influenza_2015_to_2016.pdf

Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2015-2016 influenza season
http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm

Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2015–2016, Committee on Infectious Diseases
<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2015/09/01/peds.2015-2920.full.pdf>

Red Book 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition, American Academy of Pediatrics. Editor: W. Kimberlin; Associate Editors: Michael T. Brady; Mary Anne Jackson and Sarah S. Long

Resumo das características do medicamento Tamiflu® 75mg cápsulas 2007 EMA (European Medicines Agency) revisão de 31 julho 2015
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf

Royal College of Paediatrics and Child Health, British Association for Paediatric Nephrology and Department of Health. Antivirals and advice for children with renal failure 2009
http://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/asset_library/Research/Clinical%20Effectiveness/Practice%20Statements/Antivirals%20and%20advice%20for%20children%20with%20renal%20failure%20v14%20final%20draft%20271109%20_3_.pdf

Seasonal Influenza in Adults and Children - Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America
http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/Infuenza.pdf

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

Coordenação Ana Leça (Consultora da DGS), Graça Freitas (DGS)

Autores:

Ana Leça (Consultora da DGS),

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

Isabel Castelão, DGS

Kamal Mansinho, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, E.P.E.

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

Colaboradores:

Carla Mimoso Santos, Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.

Natália Pereira, DGS

Teresa Fernandes, DGS



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde