

AValiação DO TRATAMENTO REALIZADO COM O ANTIVIRAL FOSFATO DE OSELTAMIVIR (TAMIFLU[®]) E OS EXAMES LABORATORIAIS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM GRIPE A SUBTIPO H1N1 EM UM HOSPITAL DA CIDADE DE TOLEDO – PARANÁ, BRASIL

Kiara Regina Canzi^{1*}, Adriana Valéria França Timm² & Jean Colacite³

^{1*} Biomédica. Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade Paranaense, Campus Toledo – Paraná, Brasil.

² Farmacêutica Hospitalar. Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade Paranaense, Campus Toledo – Paraná, Brasil.

³ Docente do curso de Farmácia e Coordenador do Curso de Especialização em Farmacologia Clínica da Universidade Paranaense - UNIPAR Campus Toledo - Pr e docente do curso de Farmácia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná UNIOESTE – Cascavel – PR.

* autor para correspondência: ki_canzi@hotmail.com

RESUMO

O fosfato de oseltamivir, uma pró-droga do carboxilato de oseltamivir, é um inibidor potente e seletivo das enzimas neuraminidase. A atividade da enzima viral, neuraminidase, é importante tanto para a entrada do vírus em células não infectadas quanto para a liberação de partículas virais. O carboxilato de oseltamivir inibe a neuraminidase do vírus da gripe de ambos os tipos: Influenza A e B, impedindo a replicação do mesmo. 46 pacientes com idades entre 1 e 76 anos de idade, de ambos os sexos, internados em um Hospital na cidade de Toledo durante o período de Junho de 2009 a Janeiro de 2010, com casos confirmados ou suspeitos de gripe A subtipo H1N1. Durante o período de internamento, foi avaliado o uso do Fosfato de Oseltamivir, bem como reações adversas e tempo de uso do medicamento e os exames empregados para auxiliar o diagnóstico (Hemograma completo e a gasometria arterial). O tempo de uso do medicamento não excedeu o preconizado, o qual foi de 5 (cinco) dias ininterruptos, e entre as reações adversas ou efeitos colaterais estão náusea (43,47%), cefaléia (8,69%) e vômitos (17,39%). As alterações laboratoriais evidenciam leucócitos normais (média de 9.145 mL), plaquetas de 246.166 mm³, pH sanguíneo (gasometria arterial) levemente ácido e PO₂ (mmHg) e SO₂ abaixo dos valores de referência. A abordagem da infecção pelo vírus Influenza A H1N1 2009 representa desafio epidemiológico-clínico-laboratorial-terapêutico em todo o mundo. Logo, requer esforço coletivo para impedir o seu avanço e os riscos de letalidade e mortalidade incluídos em sua disseminação.

Palavras chave: Gripe H1N1, Fosfato de Oseltamivir (Tamiflu[®]), Diagnóstico laboratorial.

ABSTRACT

Oseltamivir phosphate, a prodrug of oseltamivir carboxylate, is a potent and selective inhibitor of the enzyme neuraminidase. The activity of the viral enzyme, neuraminidase, is important for viral entry into uninfected cells and for the release of viral particles. The oseltamivir carboxylate inhibits the neuraminidase of influenza viruses of both types: Influenza A and B, preventing viral replication. 46 patients aged between 01 and 76 years old, of both sexes admitted to a hospital in the city of Toledo during the period of June 2009 to January 2010, with confirmed or suspected cases of influenza A subtype H1N1. During the

hospitalization, the use of oseltamivir phosphate was evaluated, as well as adverse reactions and time of medication intake and the tests used to help diagnosis (complete blood count and arterial blood gases). The use of the drug did not exceed the recommended, which was five (5) continuous days, and from adverse reactions or side effects are nausea (43.47%), headache (8.69%) and vomiting (17.39%). The laboratory findings showed normal white blood cells (mean 9145 mL), platelets of 246,166 mm³, slightly acidic blood pH (arterial blood gases) and PO₂ (mmHg) and SO₂ below the reference values. The approach of infection with influenza A H1N1 virus in 2009 represents a challenge epidemiological and clinical-laboratory-treatment worldwide. Therefore, it requires collective effort to prevent its progress and the risk of mortality included in its dissemination.

Keywords: H1N1 Influenza, Oseltamivir Phosphate, Laboratorial Diagnosis.

1 - Introdução

Em Abril de 2009 uma nova pandemia foi identificada como um vírus influenza de origem suína, que resultou de um rearranjo de duas cepas circulantes anteriormente: vírus triplo-recombinante influenza A, que tem circulado na América do Norte desde 1998 e uma cepa H1N1 que tem circulado há décadas em populações de suínos na Europa e na Ásia (CRUZ et al, 2009, DOERR et al, 2009; KINGSFORD, 2009).

O vírus, identificado como H1N1 é bastante familiar, uma vez que causou a pandemia de gripe espanhola em 1918, infectando 5% da população do mundo, causando de 20 a 50 milhões de mortes (MEIRELLES, 2009; WARD et al, 2005).

Uma preocupação evidente no contexto de pandemia é a exigência de que o tratamento comece dentro de 48 h do início dos sintomas. As implicações práticas deste são significativas, mesmo em uma epidemia de gripe normal, mas são substancialmente maiores em uma situação de pandemia (AOKI et al, 2003, WARD et al, 2005).

Alguns estudos demonstram que entre pacientes hospitalizados, o oseltamivir reduz a mortalidade mesmo se iniciado após 48 horas da apresentação dos sintomas (HOSPITAL DAS CLÍNICAS, 2009; SENNA et al, 2009).

Sendo assim, a Organização Mundial da Saúde, o Centro para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e o Centro Europeu para o Controle e Prevenção de Doenças (ECDC) declararam que o Fosfato de Oseltamivir é eficaz contra este novo vírus.

O fosfato de oseltamivir, uma pró-droga do carboxilato de oseltamivir, é um inibidor potente e seletivo das enzimas neuraminidase do vírus da gripe A e B, que são glicoproteínas encontradas na superfície do vírion (AOKI et al, 2003; CRUZ et al, 2009; HERLOCHER et al, 2009; HILL et al, 2001; KAISER et al, 2003; MACHADO, 2009; SENNA et al, 2009; TREANOR et al, 2000; YEN, 2005).

A atividade da enzima viral, neuraminidase, é importante tanto para a entrada do vírus em células não infectadas quanto para a liberação de partículas virais formadas recentemente de células infectadas e a expansão posterior do vírus infeccioso no organismo (WARD et al, 2005).

O carboxilato de oseltamivir inibe a neuraminidase do vírus da gripe de ambos os tipos: Influenza A e B. As concentrações inibitórias *in vitro* encontram-se na faixa nanomolar inferior. O mesmo também inibe a infecção e replicação *in vitro* do vírus da gripe e inibe a replicação e patogenicidade *in vivo* do mesmo (BULA DE MEDICAMENTO. 2009; WARD et al, 2005).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o teste laboratorial recomendado para a detecção qualitativa do novo vírus da Influenza A (H1N1) é a reação em cadeia da

polimerase em tempo real (rRT-PCR). Entretanto, o hemograma completo e a gasometria arterial em associação ao Raio-x de tórax ajudam no diagnóstico e monitoramento da doença (HOSPITAL DAS CLÍNICAS, 2009).

No meio científico são poucos os artigos publicados sobre a pandemia do vírus da gripe A subtipo H1N1, e, mediante a presente pandemia, tornam-se necessários estudos que abordem com mais clareza e detalhamento o ciclo da Influenza A, bem como seu tratamento, sintomas, profilaxia, diagnóstico e prognóstico da mesma.

2 – Materiais e Métodos

46 pacientes, sendo 18 homens, com idade entre 10 meses e 76 anos e 28 mulheres, com idade entre 4 anos e 55 anos atendidos em um Hospital na cidade de Toledo-PR entre Julho de 2009 e Janeiro de 2010.

O medicamento principal empregado para tratar a gripe H1N1 foi o antiviral Fosfato de Oseltamivir, na dose 75mg duas vezes ao dia por cinco dias para adultos e crianças, sendo a administração por via oral.

Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas Padre José Anchieta, sendo utilizado o Cell-Dynn, equipamento de hematologia, sendo avaliado principalmente os índices leucocitários (mL), eritrócitários (mm³) e plaquetários (mm³) e o gasômetro da marca Drake, onde avaliou-se os pH, pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg) e Saturação de Oxigênio (%).

3 – Resultados

Durante o estudo, foram incluídos 46 pacientes, todos admitidos com diagnóstico ou suspeita de gripe H1N1 (tabela 1), sendo 18 internamentos masculinos e 28 femininos, com média de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de 3 homens (16,66%) e 3 mulheres (10,71%).

Tabela 1: Dados epidemiológicos de pacientes admitidos em um Hospital da Cidade de Toledo - PR.

Variável	Homens (N:18)	Mulheres (N: 28)	Total (N:46)
Idade (anos)			
0 – 19	6	6	12
20-39	5	8	13
≥40	7	14	21
Tempo de uso do medicamento (dias)	5 dias	5 dias	5 dias
Reações Adversas			
Cefaléia	3	1	4
Náuseas	7	13	20
Vômitos	6	2	8

Dentre as particularidades da epidemia por H1N1, chama a atenção o número de casos graves entre pacientes jovens e previamente hígidos, sugerindo-se que pacientes mais idosos poderiam ter algum tipo de imunidade pregressa decorrente de infecções anteriores por outros vírus influenza.

Exames de soro armazenado de indivíduos idosos confirmaram a presença anticorpos protetores para influenza H1N1 em títulos mais elevados do que da população de pacientes com menos de trinta anos (DIAS; CARVALHO, 2009).

O tempo de uso do medicamento não excedeu o preconizado pelo fabricante do produto, o qual foi de 5 (cinco) dias ininterruptos, sendo a administração do medicamento por via oral, tanto em crianças quanto em adultos. Doses maiores (150 mg 2x ao dia) e por período de tempo mais prolongado (até 10 dias) são sugeridas em pacientes obesos, em infecções graves e com evolução não favorável, e para pacientes que recebem a medicação por sonda enteral ou gástrica, devido a absorção errática que a medicação pode sofrer nestes casos (DIAS; CARVALHO, 2009).

Segundo Goodman e Gilman (2005), entre as reações adversas ou efeitos colaterais (tabela 2) estão enjôo, náusea, cefaléia, insônia, dores de garganta, congestão nasal e fadiga, mostrando que, no presente estudo, tais reações também ocorreram, mas a maioria dos pacientes, em estudo, relatou alguns desses sintomas sendo de origem da própria gripe comum, e ainda não houve interação medicamentosa, relacionado ao uso de fosfato de oseltamivir com outros medicamentos durante a permanência destes no hospital.

Tabela 2: Média dos exames laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de gripe A subtipo H1N1.

Variável	Média dos homens (N: 19)	Média das mulheres (N: 27)	Média Total (N:46)
Hemograma			
Leucócitos (mL)	8.504	9.786	9.145
Eritrócitos (mm ³)	4,51	4,36	4,43
Plaquetas (mm ³)	233.023	259.309	246.166
Gasometria			
PH	7,360	7,407	7,37 – 7,44
PO2 (mmHg)	82,20	76,00	85,0 – 105,0
PCO2 (mmHg)	43,35	38,65	35,0 – 45,0
Saturação de O2 (%)	95,65	88,14	>90%

Dentre as alterações laboratoriais mais comumente vistas e preditoras de gravidade em pacientes com síndrome respiratória aguda grave encontram-se aumento nas concentrações de lactato desidrogenase (LDH) e creatino-fosfoquinase (CK-MB) (DIAS, 2009), além de leucopenia, evidenciada neste estudo, ou leucocitose.

4 – Conclusão

A pandemia atual do novo vírus influenza A (H1N1) demonstra a complexidade de vírus pré-existentes, que por meio de mutações genéticas e rearranjos torna-se de alta transmissibilidade inclusive inter-espécie. Em pouco menos de 150 dias de conhecimento das manifestações clínicas da infecção pelo novo vírus influenza A (H1N1), percebe-se sua capacidade de disseminação e seu potencial de gravidade, o que torna fundamental maiores estudos em virologia zoonótica e o aprofundamento no desenvolvimento de uma estratégia de prevenção global, por exemplo, com a introdução de uma vacina.

Logo, as medidas de saúde pública desenvolvidas pelo Ministério da Saúde Brasileiro, com a participação de todas as unidades da federação, por intermédio do Sistema Único de Saúde, mostraram-se de extrema eficácia, revelando capacidade de mobilização da atenção à saúde com juízo e adequação de atitudes capazes de identificar precocemente os riscos e sua prevenção.

5 – Referências

AOKI, F. Y.; MACLEOD, M. D.; PAGGIARO, P.; et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, p.123–129, 2003.

BULA DE MEDICAMENTO. Fosfato de Oseltamivir. **Indústria Roche**.
Disponível em: <http://www.bancodesaude.com.br/medicamentos/oseltamivir-tamiflu>.
Acesso em: 26/08/2009.

CRUZ, V. D.; PAIVA, M. B. P.; BRANDÃO, K. M. A.; et al. Emergência do vírus Influenza A-H1N1 no Brasil: a propósito do primeiro caso humano de doença respiratória aguda grave em Minas Gerais. **Revista de Medicina de Minas Gerais**, v. 19, n. 4, p. 343-349, 2009.

DIAS, O. M.; CARVALHO, C. R. R.; Manejo de pacientes com síndrome respiratória aguda grave por Influenza A H1N1 em unidade de terapia intensiva. **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, 2009.

DOERR, H. W.; ALLWINN, R.; CINATL, J.; Against the New H1N1 Influenza (Swine Influenza): Vaccinate or Don't Vaccinate (All)? That is Currently the Question! **Infection**, v. 37, n.5, 2009.

GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill**, 2005.

HERLOCHER, M. L.; TRUSCON, R.; ELIAS, S.; et al. Influenza Viruses Resistant to the Antiviral Drug Oseltamivir: Transmission Studies in Ferrets. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 190, p. 1627–1630, 2004.

HILL, G.; CIHLAR, T.; OO, C.; et al. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion—correlation of in vivo and in vitro studies. **The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 30, n. 1, 2001.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS Recomendações para o manejo de paciente com infecção pelo vírus influenza a (H1N1). **FMUSP**, 2009.

KAISER, L.; WAT, C.; MILLS, T.; et al. Impact of Oseltamivir Treatment on Influenza-Related Lower Respiratory Tract Complications and Hospitalizations. **Archives of International Medicine**, v. 163, p. 1667-1672, 2003.

KINGSFORD, C.; NAGARAJAN, N.; SALZBERG, S. L.; 2009 Swine-Origin Influenza A (H1N1) Resembles Previous Influenza Isolates. **Plos One**, v. 4, n. 7, 2009.

MACHADO, A. A.; Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 5, p. 464-469, 2009.

MEIRELLES, G. S. P.; Influenza: The old enemy is back – and renewed. **Radiologia Brasileira**, v. 42, n. 6, 2009.

SENNA, M. C.; CRUZ, V. D.; PEREIRA, A. C. G.; et al. Emergência do vírus Influenza A-H1N1 no Brasil a propósito do primeiro caso humano em Minas Gerais. **Revista de Medicina de Minas Gerais**, v. 19, n. 2, p. 173-176, 2009.

TREANOR, J. J.; HAYDEN, F. G.; VROOMAN, P. S.; et al. Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza: A Randomized Controlled Trial. **JAMA**, v. 283, n. 8, p. 1016-1024, 2000.

WARD, P.; SMALL, I.; SMITH, J.; et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 55, n. S1, 2005.

YEN, H-L;. Virulence May Determine the Necessary Duration and Dosage of Oseltamivir Treatment for Highly Pathogenic A/Vietnam/1203/04 Influenza Virus in Mice. **JID**, v. 192, 2005.