

Daniela Valpaços Gomes

Variantes do Vírus *Influenza*: Prevenção e Tratamento

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Manuel Martins Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Daniela Valpaços Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2010161904, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de Setembro de 2014.

Assinatura: _____

(Daniela Valpaços Gomes)

O Tutor

Professor Dr.º João Manuel Martins Leitão

A aluna

Daniela Valpaços Gomes

Agradecimentos

A toda a minha família, por todo o apoio incondicional e por me terem acompanhado ao longo deste percurso.

Aos meus amigos, por todo o apoio e carinho, e por todos os momentos partilhados ao longo destes anos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os meus professores, em especial ao meu tutor Professor Doutor João Leitão pelos conhecimentos que me transmitiu enquanto professor e por toda a disponibilidade e compreensão enquanto meu orientador.

Índice

Lista de Abreviaturas	vi
Resumo/Abstract	7
1. Introdução	8
2. Vírus Influenza	9
2.1 Epidemiologia.....	9
2.2 Patogénese	9
2.3 Ciclo de replicação.....	10
2.4 Variações antigénicas	12
3. Gripe	13
3.1 Transmissão	13
3.2 Sintomas.....	13
3.3 Complicações	13
4. Prevenção e Tratamento	14
4.1 Inibidores da Proteína M2	14
4.2 Inibidores da Neuraminidase (NAI)	15
4.3 Novos Alvos Terapêuticos.....	17
4.3.1 Proteína NSI	17
4.3.2 Inibidores RNA polimerase	17
4.3.3 Terapia combinada	18
4.4 Vacinação.....	18
5. Inquérito realizado em Farmácia Comunitária	20
5.1 Resultados	20
6. Conclusão	22
7. Referências Bibliográficas	23
Anexo	25

Lista de Abreviaturas

ED – “C-terminal effector domain”

HA – Hemaglutinina

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

LAIV – Vacinas de vírus vivos atenuados

NA – Neuraminidase

NAI – Inibidores da Neuraminidase

NEP – Proteína exportadora nuclear

NP – Nucleoproteína

OMS – Organização Mundial de Saúde

RBD – “N- terminal RNA-binding domain”

RNA – Ácido ribonucleico

RNA_m – RNA mensageiro

RNP – Ribonucleoproteína

SGB – Síndrome Guillian-Barré

TIV – Vacinas trivalentes inativada

Resumo

A gripe é uma doença de dimensão global que se encontra associada a uma elevada morbidade e mortalidade. Esta apresenta-se, na maior parte das vezes, sob a forma epidémica afetando milhões de pessoas por ano, das quais cerca de 5 a 15% é infetada por infeções respiratórias. O vírus *Influenza*, responsável pelo aparecimento da gripe, possui características próprias que lhe permitem escapar continuamente ao reconhecimento e inativação pelo sistema imunológico. Existem atualmente duas classes de antivirais usados na profilaxia e tratamento da gripe, sendo eles os Inibidores da Neuraminidase e os Inibidores da Proteína M2. No entanto, estes fármacos têm vindo a entrar em desuso devido ao aparecimento de resistências. Atualmente, a vacinação constitui o melhor método para evitar os efeitos mais nefastos da gripe. Com a presente monografia pretende-se abordar de uma forma breve a caracterização do vírus Influenza e da doença que este provoca, bem como as diversas formas de prevenção e tratamento da mesma. Posteriormente far-se-á referência a um inquérito realizado em farmácia comunitária que visou averiguar o conhecimento da população acerca desta doença.

Abstract

The flu is a disease of global dimension that is commonly associated with high morbidity and mortality. Most often, flu presents itself under the epidemic form, striking millions of people every year, being that 5% to 15% of these are infected with respiratory infections. The *Influenza* virus, responsible for flu, has specific characteristics that enables it to continually escape the immunological system, either by not acknowledging the virus or even by not activating the defenses of the system. Nowadays there are two existing classes of antivirals used in the prevention and treatment of flu, which are the Neuraminidase inhibitors and the Protein M2 inhibitors. However, these two antivirals are becoming outworn due to the emergence of resistance to both of them. Currently, vaccination is the best method to avoid the worst effects of the flu. This specific monograph is intended to briefly approach the main characteristics of the *Influenza* virus and the disease it causes as well as the different ways to prevent and treat it. Subsequently, it will refer to a survey conducted in a community pharmacy that aimed to ascertain the knowledge that population has about this disease.

I. Introdução

A gripe é uma doença infecciosa aguda do trato respiratório, provocada pelo vírus *Influenza*. Sendo fácil e rapidamente transmissível, esta tem tendência a causar grandes epidemias e pandemias tornando-se uma doença de dimensão global, associada a uma elevada morbidade e mortalidade⁽¹⁾.

O século XX foi marcado pelo aparecimento de três principais pandemias: a gripe espanhola ocorrida em 1918 provocada pelo subtipo H1N1 do vírus *Influenza A*; a gripe asiática de 1957 provocada pelo subtipo H2N2 do vírus *Influenza A*; e a gripe de Hong Kong de 1968 provocada pelo subtipo H3N2 do vírus *Influenza A*. Durante o século XXI destacaram-se a gripe das aves em 2004, provocada pelo subtipo H5N1 e a gripe A em 2009, provocada pelo subtipo H1N1⁽²⁾.

Em Portugal a gripe ocorre geralmente entre o Outono e a Primavera, sobretudo nos meses de Inverno, apresentando-se na maior parte das vezes sob a forma epidémica. Para além das complicações que pode originar, sobretudo em grupos de risco, a infeção gripal pode originar complicações mais graves como a pneumonia, podendo levar a hospitalização e até mesmo colocar a vida em risco⁽³⁾.

Existem atualmente várias medidas que constituem a profilaxia e tratamento do vírus da gripe, no entanto, o aparecimento de resistências nos fármacos e a possibilidade do vírus sofrer constantes variações antigénicas levam à necessidade de uma procura contínua de novos alvos e estratégias terapêuticas.

Para além de constituir um sério problema de saúde pública, a gripe influencia também o país a nível social e económico, na medida em que é responsável por ausências laborais e escolares. Deste modo, é importante investir em novas estratégias de prevenção, tendo em conta medidas de custo e benefício⁽²⁾.

2. Vírus Influenza

2.1 Epidemiologia

A gripe é uma infecção respiratória aguda de curta duração, causada pelo vírus *Influenza*. Esta caracteriza-se por um aumento abrupto de sintomas como febre elevada, dores musculares intensas, arrepios, mal-estar geral, cefaleias e sintomas respiratórios tais como obstrução nasal, tosse, entre outros⁽²⁾.

O vírus *Influenza* pertence à família *Orthomyxoviridae* e pode ser classificado em três tipos: tipo A, B e C. O vírus A é o mais frequente e preocupante uma vez que pode infectar várias espécies para além do homem, sendo por isso o grande responsável por epidemias e pandemias. Os vírus B e C infectam apenas humanos. O vírus B é responsável por epidemias geralmente localizadas em pequenas comunidades como por exemplo em escolas. O vírus C é responsável por uma doença suave e ligeira sendo por isso o menos estudado, uma vez que representa um impacto mínimo na saúde pública^{(2),(3)}.

2.2 Patogénese

O vírus *Influenza* (Figura 1) é um vírus envelopado que possui uma cápside helicoidal, apresentando um genoma RNA segmentado de cadeia simples e polaridade negativa [ss(-)RNA]. Cada virião apresenta um diâmetro de 80 a 120 nm e uma forma esférica, e é constituído por oito segmentos de (-)ssRNA, à exceção do vírus Influenza C que apresenta apenas 7 segmentos de RNA⁽⁴⁾. É constituído por uma parte central mais interna, a nucleocápside e por uma parte externa, o envelope⁽⁵⁾.

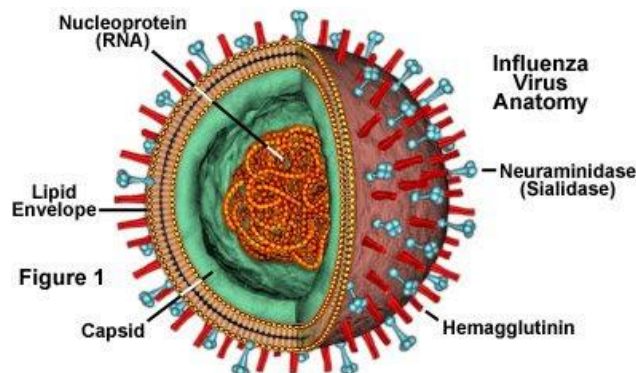


Figura 1. Estrutura do vírus *Influenza*.

Fonte: <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/influenzavirus.html>

Da nucleocápside fazem parte o genoma fragmentado de RNA que se encontra ligado a uma nucleoproteína (NP) e ainda uma polimerase viral que é essencial para a multiplicação do vírus, a RNA polimerase RNA dependente. Esta polimerase é representada por três RNA polimerases dependentes PBA, PBI e PB2. A polimerase PBA atua a nível da síntese de RNA viral enquanto que as polimerases PBI e PB2 atuam na síntese de RNA complementar ⁽¹⁾. O genoma de RNA é envolvido pela NP resultando na formação de uma ribonucleoproteína (RNP ou complexo NP-RNA) que é transcrita através da RNA polimerase RNA dependente para produzir o RNA mensageiro (mRNA) que posteriormente servirá de modelo para a síntese de proteínas virais ⁽⁵⁾.

O envelope é constituído por duas glicoproteínas de superfície, a Neuraminidase (NA) e a Hemaglutinina (HA), e ainda uma proteína da matriz, a proteína M ⁽⁶⁾. A HA é composta por duas subunidades, HA1 e HA2 das quais são responsáveis pela ligação aos recetores celulares e pela fusão do envelope viral com a membrana celular, respetivamente. Esta glicoproteína possui capacidade de aglutinar e é responsável pela ligação às moléculas de ácido siálico presentes na superfície das células do epitélio respiratório. Para que a HA seja infecciosa deve ocorrer a sua clivagem nas respetivas subunidades através de proteases celulares abundantes no trato respiratório. A NA é uma glicoproteína que possui atividade enzimática e a sua função consiste na quebra da ligação entre a HA e o ácido siálico. A proteína M é constituída por um conjunto de três frações distintas, M, M1 e M2 das quais apenas a proteína M2 é exclusiva do vírus *Influenza A* ⁽¹⁾.

Posto isto, cada segmento do genoma de RNA codifica a síntese de 10 proteínas diferentes: os fragmentos 1, 2 e 3 codificam as três RNA polimerases dependentes, o 4 codifica a HA, o 5 a NP, o 6 a NA, o 7 a proteína M (M1 e M2) e o 8 as proteínas não estruturais (NS1 e NS2) ⁽⁵⁾.

2.3 Ciclo de replicação

O ciclo de replicação do vírus *Influenza* (Figura 2) inicia-se com uma etapa de adsorção através de uma proteína de adsorção viral, a Hemaglutinina. Esta glicoproteína de superfície liga-se aos recetores de ácido siálico presentes na superfície da célula hospedeira, levando à entrada do vírus através de um processo de endocitose. Posteriormente, a proteína M2, que funciona como um canal iónico, cria um fluxo de entrada de iões H⁺ no

vírus, provocando assim a sua descapsidação e consequentemente a liberação da RNP. Após a liberação das RNP no citoplasma, esta vai ser transportada para o núcleo onde a RNA polimerase RNA dependente inicia a transcrição e a replicação do vírus. De seguida, a RNP é transportada do núcleo para o citoplasma através da proteína NS2 que funciona como proteína exportadora nuclear (NEP).

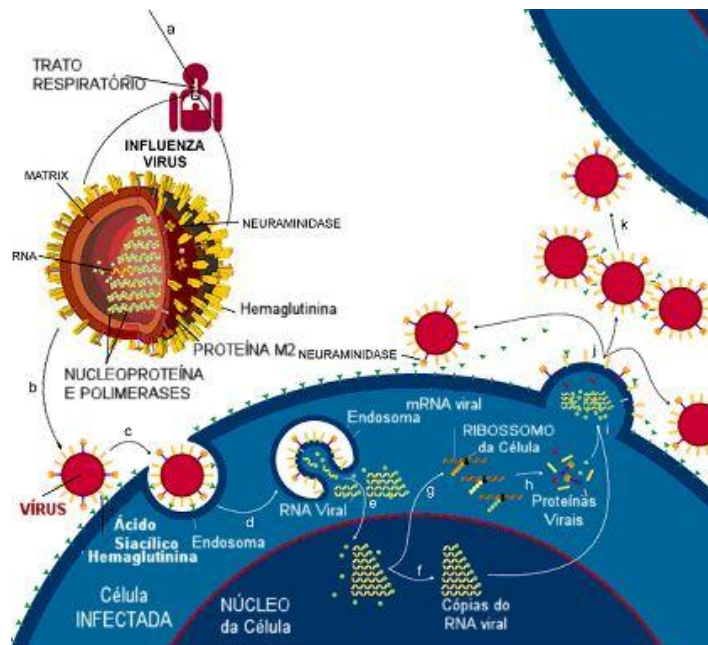


Figura 2. Ciclo de replicação do vírus Influenza.

Fonte: http://asgias.blogspot.pt/2012_06_01_archive.html

Para que os novos vírus possam ser formados ocorre a reunião e montagem dos componentes formados no citoplasma. Após a formação dos novos vírus estes têm tendência a aglutinar entre si através da HA perdendo a sua capacidade de infeção⁽⁷⁾. Posto isto, a NA é essencial para a libertação dos vírus recentemente formados, uma vez que esta vai clivar a ligação entre os resíduos de ácido siálico e a HA, sendo este passo responsável pela propagação e infeção do vírus⁽⁶⁾.

O ciclo de replicação do vírus é rápido, sendo os novos vírus produzidos em 8-10 horas⁽¹⁾.

2.4 Variações antigénicas

O vírus *Influenza* é geneticamente instável devido ao seu genoma RNA fragmentado, aos erros cometidos pela sua polimerase e pelo facto de infetar vários hospedeiros, levando a elevadas taxas de mutações e consequentemente variações antigénicas constantes⁽⁵⁾.

Como já foi referido anteriormente, o vírus *Influenza A* é o mais frequente e também o mais preocupante uma vez que este tem sofrido variações antigénicas importantes ao longo do tempo. Estas variações estão relacionadas com o aparecimento de epidemias e pandemias⁽⁴⁾.

Podemos classificar os subtipos do vírus *Influenza A* de acordo com a sequência e diversidade antigénica das proteínas de superfície NA e HA, através da nomenclatura HxNy. Atualmente são conhecidos 18 subtipos de HA (H1-18) e 11 subtipos de NA (NA1-11), sendo que apenas os subtipos H1, H2, H3, N1 e N2 circulam entre o Homem⁽⁴⁾.

Posto isto, o vírus *Influenza* pode sofrer dois tipos de variações antigénicas:

- Variações Antigénicas Menores (“*Antigenic Drift*”) – são variações menores que se podem observar no vírus *Influenza A* e *B*, de onde podem resultar epidemias. Estas variações podem ocorrer isoladamente na HA como na NA, assim como nos dois antígenos simultaneamente. Estas variações podem diminuir a eficácia das vacinas preparadas, mas não as anulam completamente⁽¹⁾.
- Variações Antigénicas Maiores (“*Antigenic Shift*”) – são variações maiores que se podem observar apenas no vírus *Influenza A* e de onde podem resultar pandemias. Ocorrem normalmente através da recombinação genética de dois vírus diferentes que co-infetam o mesmo hospedeiro. Assim, resulta um vírus antígenicamente diferente, para o qual a população não possui defesa imunológica.

O vírus *Influenza B* não exhibe variações *shift* uma vez que como este infecta quase exclusivamente o Homem, existe uma menor probabilidade de recombinação genética entre o vírus animal e o vírus humano⁽¹⁾.

3. Gripe

3.1 Transmissão

A gripe é uma doença respiratória contagiosa, ocorrendo com mais frequência nos meses mais húmidos (entre Novembro e Fevereiro). É fácil e rapidamente transmissível de pessoa para pessoa através de contacto direto ou indireto com partículas infecciosas presentes no ar, provenientes de espirros ou tosse. O contacto com mãos contaminadas também contribui para a disseminação da infeção⁽⁵⁾.

A eliminação de partículas infecciosas começa um dia antes do aparecimento dos sintomas, continuando até cerca de uma semana (período de transmissão). As crianças e os imunodeprimidos podem permanecer contagiosas durante mais tempo⁽³⁾.

3.2 Sintomas

Os sintomas da gripe podem ser frequentemente confundidos com outros sintomas similares, provocados por outros vírus respiratórios que podem circular numa comunidade, como por exemplo o rinovírus que é responsável pela constipação.

A gripe é caracterizada por um início abrupto dos sintomas, que atingem o seu pico de severidade em 6 a 12 horas, passando por febres elevadas (superiores a 38,5°C), arrepios, cefaleias, dores musculares intensas, fadiga e mal-estar geral, sintomas respiratórios (congestão nasal, garganta irritada, tosse seca) e alguma irritação ocular. Normalmente os sintomas surgem entre 1 a 2 dias após a infeção pelo vírus - (período de incubação) e persistem durante 3 a 5 dias. Todos estes sintomas são acompanhados de grande prostração, o que obriga muitas vezes o doente a permanecer em casa^{(1),(2),(3)}.

3.3 Complicações

A gripe é normalmente uma doença auto-limitante, no entanto existem alguns indivíduos com maior risco de complicações nomeadamente idosos, crianças com menos de um ano, grávidas, doentes imunodeprimidos [doentes transplantados e/ou com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana)] e indivíduos que sofrem de doenças crónicas pulmonares, cardiovasculares, renais ou metabólicas. Apesar de a doença ter uma evolução favorável,

existem muitas vezes complicações que podem se tornar graves podendo mesmo levar à morte, principalmente quando se trata destes grupos de risco⁽⁸⁾.

A infecção viral facilita a instalação de bactérias sendo estas as principais agentes de complicações. Entre as complicações associadas à gripe, podemos destacar a pneumonia primária viral, a pneumonia secundária bacteriana, as possíveis exacerbações de doenças pulmonares crônicas e ainda o agravamento de doenças crônicas pré-existentes. A miosite, miocardite e a rabdomiólise constituem complicações menos comuns provocadas pelo vírus *Influenza*⁽⁸⁾.

Existem ainda complicações neurológicas que podem surgir nomeadamente a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e a Síndrome de Reye. A síndrome de Reye caracteriza-se por uma encefalite aguda acompanhada de degenerescência hepática gordá, que está associado a uma elevada mortalidade (10 a 40%). Pensa-se que esta síndrome pode estar relacionada com o uso de salicilatos nas crianças⁽¹⁾.

4. Prevenção e Tratamento

Atualmente existe dois grupos de fármacos que constituem a terapêutica anti-viral do vírus *Influenza*, sendo eles os Inibidores da Proteína M2 e os Inibidores da NA⁽⁹⁾ (Tabela I). Estes fármacos podem ser usados em profilaxia ou tratamento da gripe, diminuindo os sintomas e prevenindo complicações. Para que o tratamento seja eficaz é necessário iniciar a terapêutica entre 24 a 48h após o início dos sintomas⁽⁸⁾.

4.1 Inibidores da Proteína M2

Estes fármacos apenas são eficazes contra o vírus *Influenza A*, uma vez que este é o único que possui na sua constituição a proteína M2. A proteína M2, presente no envelope do vírus, funciona como um canal iónico que, através da entrada de iões H⁺ vai permitir que ocorra endocitose e conseqüentemente a descapsidação do mesmo. Desta forma, estes fármacos vão atuar inibindo a descapsidação do vírus, uma vez que impedem a entrada de iões H⁺ e conseqüentemente a formação do endossoma no citoplasma⁽¹⁰⁾.

Existem atualmente dois Inibidores da Proteína M2, a amantadina (Parkadina[®]; Basi) e rimantadina (Flumadine[®]; Forest Pharmaceuticals). No entanto estes têm vindo a entrar em desuso devido ao desenvolvimento de resistências sobre estes fármacos⁽⁹⁾.

4.2 Inibidores da Neuraminidase (NAI)

O vírus *Influenza A* usa a HA para se ligar aos resíduos de ácido siálico presentes nas células hospedeiras. Para que seja iniciado o processo de infeção e propagação do vírus, é necessário que a NA clive os grupos de ácido siálico, para que haja a libertação dos vírus descentes⁽¹¹⁾.

A NA é uma glicoproteína de superfície que possui atividade enzimática e é responsável por clivar a ligação entre o ácido siálico e as glicoproteínas da célula hospedeira. Esta vai atuar essencialmente no final do ciclo de replicação viral, facilitando a libertação dos vírus recém-formados da superfície das células infetadas⁽¹¹⁾.

Os Inibidores da Neuraminidase (NAI) são fármacos análogos do ácido siálico e são ativos contra o vírus *Influenza A* e B. Estes fármacos vão bloquear o local ativo da NA, evitando a agregação viral na superfície da célula hospedeira, e reduzindo consequentemente o número de vírus libertados da célula infetada⁽¹¹⁾.

Atualmente encontram-se disponíveis dois NAI, o zanamivir (Relenza[®]; GlaxoSmithKlin) e o oseltamivir (Tamiflu[®]; Roche/Genentech). Existem ainda mais dois NAI apenas aprovados no Japão, o laninamivir (Inavir[®]; Daiichi-Sankyo and Biota) e peramivir (Peramiflu[®]; BioCryst Pharmaceuticals)⁽¹¹⁾. Estes fármacos são os únicos antivirais que são efetivos contra o vírus *Influenza A* e B⁽¹²⁾.

O zanamivir foi o primeiro NAI a ser descoberto e está disponível para administração por inalação oral em adultos e crianças com idade superior a sete anos. Este fármaco tem mostrado grande eficácia e apresenta baixos níveis de resistência, no entanto está contraindicado em pessoas que sofrem de doenças respiratórias, uma vez que este pode provocar broncoespasmo^{(13),(9)}.

O oseltamivir é administrado sob a forma de pró fármaco, sendo este posteriormente convertido no fígado no seu fármaco ativo. Para além da forma oral, encontra-se também disponível para administração intravenosa e é recomendado para adultos e crianças com idade superior a um ano. No entanto, os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Efeitos neurológicos foram observados em crianças no Japão tais como episódios de delírio ^{(9),(13),(5)}.

No geral, a profilaxia com o antiviral oseltamivir é aproximadamente de 68% a 90%, enquanto que com o zanamivir é de 68% a 80%. Contudo, o aparecimento de resistências nestes fármacos tem levado ao desenvolvimento de outros fármacos, que é o caso do laninamivir e do peramivir, aprovados apenas no Japão ⁽⁵⁾.

O laninamivir é um pró fármaco de longa duração e pode ser administrado por via inalatória. Este tem a vantagem de com apenas uma única inalação conseguir ter uma maior eficácia do que a administração de doses repetidas de zanamavir e oseltamivir, uma vez que vai persistir mais tempo nos pulmões ⁽⁵⁾.

O peramivir está disponível apenas para administração intravenosa devido à sua baixa biodisponibilidade oral. Este fármaco é particularmente útil quando um paciente desenvolve resistência ao oseltamivir e está impossibilitado de usar o zanamivir (por exemplo pacientes com asma) ⁽⁹⁾.

Tabela I. Terapia antiviral do vírus *Influenza*.

Fonte: Retirado da referência bibliográfica (5).

Fármaco	Efetivo contra	Dose Recomendada	Estado de uso/ Reações Adversas
Adamantina	<i>Influenza A</i>	Uma cápsula 100mg duas vezes por dia	Descontinuados devido a resistências
Osetamivir (Tamiflu)	<i>Influenza A e B</i>	Uma cápsula (30,45,75 mg) duas vezes por dia; suspensão oral 6mg/mL	Náuseas, vômitos, dor abdominal, dor de cabeça, episódios neuropsiquiátricos
Zanamivir (Relenza)	<i>Influenza A e B</i>	Duas inalações (5 ou 10mg)	Náuseas, diarreia, tonturas, problemas respiratórios
Laninamivir (Inavir)	<i>Influenza A e B</i>	Uma inalação (20 a 40mg)	Aprovado no Japão
Peramivir (Peramiflu)	<i>Influenza A e B</i>	Administração intravenosa, 300mg duas vezes por dia ou 600 mg uma vez por dia, durante 5 a 10 dias	Aprovado no Japão

4.3 Novos Alvos Terapêuticos

Como foi referido anteriormente, o aparecimento de resistências aos fármacos antivirais tem levado à procura de várias perspectivas futuras e novos alvos terapêuticos para o tratamento do vírus da gripe. De entre as várias abordagens destacam-se as seguintes:

4.3.1 Proteína NSI

Um dos alvos terapêuticos que tem vindo a ser recentemente estudado é a proteína não estrutural NSI do vírus *Influenza* e a sua relação com a DDX21 RNA helicase.

Estruturalmente, a proteína NSI é constituída por dois domínios diferentes, o *N-terminal RNA-binding domain* (RBD) e o *C-terminal effector domain* (ED). Esta proteína possui um papel fundamental no controlo da replicação do vírus *Influenza A*⁽¹⁴⁾.

Como vimos anteriormente, a replicação do vírus *Influenza* tem lugar no núcleo e é catalisada por três polimerases, a PA, a PBI e a PB2 em associação com a NP. Para que a replicação do vírus seja eficiente, é necessário que a proteína NSI exerça a sua função. A DDX21 RNA helicase vai inibir o vírus *Influenza A* através da sua ligação ao PBI impedindo assim a reunião das polimerases, resultando na redução da síntese de RNA e das proteínas virais. Mais tarde, a NSI ultrapassa esta restrição, ligando-se à DDX21 através do seu domínio RBD, libertando assim o PBI e ocorrendo a replicação viral. Posto isto, se conseguirmos inibir a proteína NSI, a proteína DDX21 poderá exercer a sua função e bloquear o processo de replicação do vírus *Influenza*⁽¹⁵⁾.

Considerando o papel importante da proteína NSI na replicação e patogénese do vírus *Influenza*, potentes inibidores desta proteína podem revelar grande utilidade clínica, quer sozinhos quer em combinação com outros fármacos antivirais tais como NAI⁽¹⁴⁾.

4.3.2 Inibidores RNA polimerase

A ribavirina é um inibidor da RNA polimerase que pode ser administrada por via oral, inalatória ou intravenosa. No entanto esta é teratogénica podendo causar anemia hemolítica, neutropenia e trombocitopenia⁽⁹⁾.

Para além da ribavirina, existe também outro inibidor, o favipiravir que é um inibidor da RNA polimerase. Este fármaco, administrado oralmente, tem vindo a mostrar ser promissor no tratamento para pacientes infetados com o vírus *Influenza A H5N1*⁽⁵⁾.

4.3.3 Terapia combinada

O uso de terapia combinada representa uma terapia promissora uma vez que diminui o aparecimento de resistências e aumenta a eficácia da terapia⁽¹⁶⁾. Além disso este tipo de terapia pode-se revelar eficaz quando esta é iniciada mais tarde ou em hospedeiros com o sistema imune comprometido. Algumas destas combinações consistem em combinar NAI com inibidores da proteína M2 (por exemplo o peramivir e a rimantadina) ou NAI com outras terapias que têm vindo a ser estudadas (por exemplo oseltamivir e o favipiravir). Uma destas terapias consiste em associar um NAI com um inibidor de proteína M2 e um inibidor da RNA polimerase, normalmente a combinação usada é o oseltamivir, a amantadina e a ribavirina⁽⁹⁾.

4.4 Vacinação

A vacinação constitui atualmente a medida mais eficaz na prevenção da Gripe⁽¹⁷⁾. A Organização Mundial de Saúde (OMS) procede a um estudo mundial permanente da gripe, a fim de poder recomendar a composição adequada da vacina antigripal a ser administrada em cada ano com base na variação do vírus. Assim, a eficácia da vacina vai depender do grau de semelhança entre as estirpes circulantes e as estirpes incluídas na mesma. A proteção da vacina falha quando um novo *shift* ocorre e emerge um novo subtipo do vírus ou quando ocorre um *drift* diferente do previsto.

A prevenção contra a Gripe é particularmente importante devido às elevadas taxas de complicações que podem surgir, principalmente nos grupos de risco. Pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, grávidas, doentes crónicos e doentes imunodeprimidos com 6 meses ou mais de idade e profissionais de saúde devem ser vacinados todos os anos⁽¹⁸⁾.

A vacinação encontra-se contraindicada nas seguintes situações: antecedentes de uma reação alérgica grave a uma dose anterior de vacina, reação anafilática a qualquer um dos componentes da vacina nomeadamente a proteína do ovo, antecedentes de SGB, doença febril moderada ou severa e crianças com menos de 6 meses⁽¹⁹⁾.

O protocolo de vacinação aconselha a administração da vacina durante o mês de outubro de cada ano. Para crianças com idade superior a 9 anos e adultos deve ser administrada uma dose individual, no entanto, para crianças entre os 6 meses e 9 anos que não sofreram vacinação prévia é recomendado a toma de duas doses com um espaço de

quatro semanas de intervalo. A proteção inicia-se 15 dias após a vacinação, sendo que a eficácia desta vai diminuindo com o tempo, sendo por isso necessário uma nova vacinação anual⁽¹⁹⁾.

Atualmente, estão disponíveis duas vacinas contra o vírus da gripe, as vacinas trivalentes inativadas (TIV) e as vacinas de vírus vivos atenuados (LAIV), sendo que só as TIV se encontram disponíveis em Portugal.

As TIV são administradas através de uma injeção muscular e contêm na sua composição dois subtipos do vírus Influenza A (H1N1 e H3N2) e o vírus Influenza tipo B. Estas são as únicas vacinas recomendadas para crianças com idade inferior a 2 anos, mulheres grávidas e indivíduos com idade superior a 65 anos. No entanto, as TIV têm sido associadas a um ligeiro aumento de SGB⁽²⁰⁾.

As LAIV são administradas através de aplicação intranasal e são recomendadas para indivíduos saudáveis com idades entre os 2 e os 49 anos, exceto grávidas. Estas vacinas têm como principais reações adversas febre e corrimento e/ou congestão nasal⁽²⁰⁾.

Foi aprovada recentemente nos Estados Unidos da América uma vacina LAIV quadrivalente para aplicação intranasal, que inclui os dois subtipos de *Influenza A* e dois subtipos de *Influenza B*⁽²⁰⁾.

Recentemente têm surgido alguns estudos que afirmam que a eficácia da vacinação tem vindo a diminuir ao longo do tempo. Apesar desta diminuir o risco de sintomas de gripe não se tem verificado a redução de complicações ou transmissão da doença⁽¹¹⁾.

5. Inquérito realizado em Farmácia Comunitária

No âmbito do tema da presente monografia foram realizados inquéritos (ver Anexo) sobre o vírus da gripe, com os seguintes objetivos:

- 1) Identificar os utentes que tiveram efetivamente gripe;
- 2) De acordo com a situação anterior averiguar se os utentes foram bem medicados;
- 3) Verificar se os utentes vacinados estão incluídos em algum grupo de risco.

A amostra total é constituída por 50 utentes da Farmácia Nuno Barros, escolhidos aleatoriamente, dos quais 31 são do sexo feminino e 19 são do sexo masculino. As idades variam entre os 22 e os 73 anos. Os inquéritos foram realizados durante os meses de Janeiro e Fevereiro a utentes aleatórios conforme a sua disponibilidade.

A frequência das respostas a este inquérito foram avaliadas com recurso ao programa IBM SPSS Statistics 22.

5.1 Resultados

Da amostra, 28% dos utentes auto diagnosticaram-se com gripe, sendo que apenas 36% desses casos tiveram realmente gripe. Todos os utentes que se auto diagnosticaram com sintomas de gripe foram medicados, sendo que 36% pelo médico de família, 14% pelo farmacêutico e 50% por automedicação.

Relativamente à medicação tomada, as percentagens dividem-se em: 93% tomaram analgésicos, 43% tomaram antigripais, 21% tomaram anti-inflamatórios, 21% anti-tússicos, 14% tomaram antibiótico, 7% descongestionantes nasais, 7% expetorantes.

Da amostra, 36% dos utentes pertencem a um grupo de risco (doenças de risco, contacto com lares, creches ou hospitais e indivíduos ≥ 65 anos). Como se encontra representado na Tabela 2, 22% dos utentes pertencentes a um grupo de risco foram vacinados, enquanto que os restantes 14% não o foram. Podemos também observar que 10% dos utentes foi vacinado mesmo não pertencendo a nenhum grupo de risco.

Das pessoas que foram vacinadas e que pertencem a um grupo de risco, 64% foram vacinadas por sugestão do médico de família, 27% por sugestão do médico especialista e 9% por opção própria.

Tabela 2. Tabela de frequências Grupos de Risco vs Vacinação.

		Grupo de risco	
		Sim (N = 18)	Não (N=32)
Vacinação	Sim (N= 16)	22% (N= 11)	10% (N=5)
	Não (N=34)	14% (N=7)	54% (N=27)

Discussão

Com a realização deste inquérito, podemos confirmar que ainda existem muitos utentes que continuam a confundir os sintomas da gripe com outras doenças menos graves como por exemplo constipações vulgares. Este facto leva a um aumento da automedicação por parte dos utentes o que conduz, muitas vezes, a erros de medicação.

Por outro lado, podemos também concluir que a maioria dos utentes que pertence a um grupo de risco estão a ser vacinados de acordo com o aconselhamento do médico de família.

6. Conclusão

Todos os anos a gripe é responsável por milhões de mortes por todo o mundo. Em pleno século XXI, a gripe continua a ser um problema de saúde pública, podendo ser prevenida pela vacinação. O vírus da gripe é um vírus bastante complexo, por isso são necessárias constantes inovações para alcançar novos alvos terapêuticos e estratégias de tratamento e prevenção.

Cada vez mais é necessário alertar para a prevenção do vírus da gripe, principalmente no que toca a grupos de risco, onde sérias complicações podem ocorrer caso não sejam tomadas as devidas precauções. Existe uma desvalorização contínua da doença por parte dos utentes contribuindo para a sua rápida transmissão, dando origem muitas vezes a epidemias.

O farmacêutico, sendo o profissional de saúde mais próximo do utente, tem um papel fundamental na educação da população. É necessário informar os utentes acerca dos sintomas, prevenção e transmissão da doença, de modo a que seja possível evitar alguns dos erros mais frequentes e assim controlar a progressão de várias complicações, contribuindo deste modo para uma melhoria da saúde global.

Resta-me referir que a elaboração desta monografia foi extremamente enriquecedora para mim enquanto futura farmacêutica, uma vez que não só me fez lembrar e adquirir conceitos teóricos e científicos, como me permitiu relacioná-los e realizar também a sua aplicação durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária.

7. Referências Bibliográficas

1. FERREIRA Wanda; SOUSA João - **Microbiologia - Volume 3**. Lidel, Edições Técnicas, 2002.
2. **Gripenet**. [Acedido a 15 de Agosto de 2014]. Disponível na internet: <http://www.gripenet.pt/pt/sobre-gripe/>
3. Portal de Saúde Pública - **Gripe – Folheto Informativo** [Acedido a 15 de Agosto de 2014]. Disponível na internet: http://www.saudepublica.web.pt/04-prevencaodoenca/046-Gripe/Gripe_Publico-Folheto.pdf
4. WOHLBOLD Teddy; KRAMMER Florian - **In the shadow of hemagglutinin: a growing interest in influenza viral neuraminidase and its role as a vaccine antigen**. Viruses. Vol. 6, nº6 (2014), p.2465–94. [Acedido a 12 de Maio de 2014]. Disponível na internet: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4074938&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. BARIK Sailen - **New treatments for influenza**. BMC Medicine. Vol. 10, nº1 (2012), p. 104-119. [Acedido a 20 Janeiro de 2014]. Disponível na internet: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3523090&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. MURRAY, Patrick; ROSENTHAL, Ken; KOBAYASHI George; PFALLER Michael - **Medical Microbiology**, 2005.
7. LOREGIAN Arianna et al. - **Antiviral strategies against influenza virus: towards new therapeutic approaches**. Cellular and Molecular Life Science. 2014. [Acedido a 25 de Maio de 2014]. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24699705>
8. ROTHBERG Michael; HAESSLER Sarah; BROWN Richard - **Complications of viral influenza**. The American Journal of Medicine. Vol. 121, nº 4 (2008), p. 258–64. [Acedido a 25 de Maio de 2014]. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374680>
9. KAMALI Amanda; HOLODNIY Mark - **Influenza treatment and prophylaxis with neuraminidase inhibitors: a review**. Infection and Drug Resistance. Vol. 6 (2013), p. 187–98. [Acedido a 20 de Janeiro de 2014]. Disponível na internet: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3838482&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. HONG Mei; DEGRADO William - **Structural basis for proton conduction and inhibition by the influenza M2 protein**. The Protein Society. Vol. 21, nº 11 (2012), p. 1620–33. [Acedido a 25 de Maio de 2014]. Disponível na internet: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3527700&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. CIANCI Christopher et al. - **Influenza nucleoprotein: promising target for antiviral chemotherapy**. Antiviral Chemistry and Chemotherapy. Vol. 23, nº3

- (2013), p. 77–91. [Acedido a 22 Junho de 2014]. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837443>
12. OKOMO-ADHIAMBO Margaret; SHEU Tiffany; GUBAREVA Larisa - **Assays for monitoring susceptibility of influenza viruses to neuraminidase inhibitors.** Influenza and Other Respiratory Viruses. Vol. 7, Suplemento 1 (2013), p. 44–9. [Acedido a 22 de Junho de 2014]. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279896>
 13. MICHIELS Barbara - **The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews.** PLoS One. Vol. 8, nº 4 (2013). [Acedido a 22 de Junho de 2014]. Disponível na internet: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3614893&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. ENGEL Daniel - **The influenza virus NSI protein as a therapeutic target.** Antiviral Research. Vol. 99, nº3 (2013), p. 409–16. [Acedido a 10 de Agosto de 2014]. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796981>
 15. GUIFANG Chen - **Cellular DDX21 RNA helicase inhibits influenza A virus replication but is counteracted by the viral NSI protein.** Cell Host & Microbe. Vol. 15, nº 4 (2014), p. 484–93. [Acedido a 10 de Agosto de 2014]. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721576>
 16. HAYDEN Frederick. **Newer influenza antivirals, biotherapeutics and combinations.** Influenza and Other Respiratory Viruses. Vol. 7, Suplemento 1 (2013), p. 63–75. [Acedido a 22 de Junho de 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279899>
 17. BROADBENT Andrew; SUBBARAO Kanta - **Influenza Virus Vaccines: Lessons from the 2009 H1N1 pandemic.** Curr Opin Virol. Vol. 1, nº 4 (2011), p. 254–62.
 18. GEORGE Francisco - **Vacinação contra a gripe sazonal com a vacina trivalente para a época 2012/2013.** Direção-Geral da Saúde. 2012. [Acedido a 10 de Agosto de 2014]. Disponível na internet: http://www.vacinas.com.pt/conteudos/02/66/00/01/DGS-Orientação-013_2102-2012-2013_9906.pdf
 19. U. S. Department of Health and Human Services - **Influenza Vaccine - What you need to know.** 2013.
 20. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012.** Nº 47 (2012), p. 461-476.

Anexo

Inquérito sobre o vírus da Gripe

Data: __/__/____

Sexo: M F Idade: ____

Profissão: _____

Grupos de risco

Possui alguma destas doenças?

- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica Doença Cardiovascular Asma
- Doença Renal Diabetes *Mellitus*

Outra(s): _____

Contacta frequentemente com lares, creches ou hospitais? Sim Não

Nos últimos 6 meses teve sintomas de gripe? Sim Não

Assinale quais os sintomas que apresentou, de acordo com a sua intensidade:

	Sim	Não	
Febre elevada (>39°C)			
	Fraca	Moderada	Intensa
Dores musculares			
Fadiga/cansaço			
Dores de cabeça			
Sensibilidade à luz			
Lacrimar			

Perante estes sintomas tomou alguma medicação? Sim Não

Se sim, qual dos seguintes grupos de medicamentos?

Antibiótico Antigripal Analgésico/Antipirético Anti-histamínico

Anti-inflamatório Antiviral Multivitamínico Descongestionante nasal

Anti-tússicos Expetorantes

Outros: _____

Quem aconselhou a toma dessa medicação? _____

Nos últimos seis meses, foi vacinado(a) contra a gripe? Sim Não

Quem aconselhou a vacinação?

Médico de Família Médico Especialista Opção própria