

The New England Journal of Medicine



© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 343

NOVEMBER 2, 2000

NUMBER 18



Zanamivir Inalado para a Prevenção da Influenza em Famílias

FREDERICK G. H. AYDEN, M.D., LARISA V. GUBAREVA, PH.D., ARNOLD S. MONTO, M.D., THOMAS C. KLEIN, M.D., MICHAEL J. ELLIOTT, M.D., JANET M. HAMMOND, M.D., PH.D., STEPHEN J. SHARP, M.A., AND MICHAEL J. OSSI, M.D., PARA O GRUPO DE ESTUDO DO ZANAMIVIR EM FAMÍLIA*

Da Universidade de Virgínia, Charlottesville (F.G.H., L.V.G.); da Universidade de Michigan, Ann Arbor (A.S.M.); Heartland Research, Wichita, Kans. (T.C.K.); Glaxo Wellcome, Research Triangle Park, N.C. (M.J.E., J.M.H., M.J.O.); e Glaxo Wellcome Research and Development, Greenford, Reino Unido (S.J.S.). Enviar solicitações de reimpressos ao Dr. Hayden na Universidade de Virginia, Health Sciences Center, Box 800473, Charlottesville, VA 22908.

RESUMO

Retroinformação

Como profilaxia contra a influenza em famílias, a amantadine e rimantadine têm tido efetividade inconsistente, parcialmente por causa da transmissão de variantes resistentes à droga por pacientes índices tratados. Realizamos um estudo duplo-cego, controlado com placebo do zanamivir inalado para o tratamento e prevenção da influenza em famílias.

Métodos

Inscrevemos famílias (com dois a cinco membros e pelo menos uma criança com cinco anos de idade ou mais) antes da temporada da influenza de 1998-1999. Se uma doença compatível com influenza se desenvolvia em um membro, a família era randomicamente designada para receber o zanamivir inalado ou placebo. O membro familiar com a doença índice era tratado com 10 mg do zanamivir inalado (163 indivíduos) ou placebo (158) duas vezes ao dia e os outros membros familiares recebiam 10 mg de zanamivir (414 indivíduos) ou placebo (423) uma vez ao dia como profilaxia por 10 dias.

O ponto de corte primário foi a proporção de famílias nas quais pelo menos um contato domiciliar teve influenza sintomática, confirmada laboratorialmente.

* Outros membros do Grupo do Estudo de Zanamivir em Família estão listado no Apêndice.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Resultados

A proporção de famílias com pelo menos um contato domiciliar inicialmente sadio no qual a influenza se desenvolveu foi melhor no grupo de zanamivir que no grupo de placebo (4 por cento versus 19 por cento, $P < 0,001$); a diferença representou uma redução de 79 por cento na proporção de famílias com pelo menos um contato afetado. O zanamivir forneceu proteção contra o influenza A e o influenza B. Um ensaio de inibição da neuraminidase e sequenciamento dos genes neuraminidase e hemaglutinina não revelou variantes resistentes ao zanamivir. Entre os indivíduos com casos índices de influenza confirmada por laboratório, a duração mediana dos sintomas foi 2,5 dias a menos no grupo de zanamivir que no grupo de placebo (5,0 versus 7,5 dias, $P = 0,01$). O zanamivir foi bem tolerado.

Conclusões

Quando combinado com o tratamento dos casos índices, o tratamento profilático dos membros familiares com o zanamivir inalado uma vez diariamente é bem tolerado e previne o desenvolvimento de influenza. Neste estudo não houve evidência de emergência de variantes resistentes.

OS INFLUENZAVÍRUS são freqüentemente transmitidos dentro de domicílios. Em algumas epidemias, até 50 por cento dos domicílios têm um ou mais membros que se tornam infectados. As taxas médias de ataque secundário entre membros familiares é 25 por cento,¹ embora a composição familiar, a cepa viral circulante e a presença ou ausência de exposição fora do domicílio² influenciem a probabilidade de casos secundários.

A amantadine e rimantadine seletivamente inibem a função do canal de íon da proteína M2 dos vírus influenza A.³ Essas drogas vêm sendo usadas para profilaxia pós-exposição em domicílios, com reduções na influenza entre membros familiares (contatos domiciliares) do paciente índice variando de 3 a 100 por cento.⁴⁻⁷ Nenhuma proteção significativa foi observada nos dois estudos que envolveram o tratamento concorrente de membros domiciliares doentes que tinham casos índices de influenza,^{4,6} em parte devido a rápida emergência de uma cepa viral resistente à droga nos casos índices tratados e sua aparente disseminação para os contatos domiciliares.⁴

O zanamivir inalado, um inibidor potente e seletivo das neuraminidases do vírus influenza A e B, é efetivo no tratamento da influenza aguda em adultos e adolescentes.⁸⁻¹⁰ Além disso, a profilaxia sazonal com zanamivir uma vez ao dia é efetiva na prevenção da influenza em adultos.¹¹

Realizamos um estudo para avaliar a eficácia da profilaxia pós-exposição com zanamivir em contatos domiciliares e para avaliar a emergência possível de variantes resistentes à droga quando esta foi usada concorrentemente para tratar membros domiciliares com casos índices de influenza.

MÉTODOS

Desenho do Estudo

O estudo foi um experimento randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de grupo paralelo realizado em 15 centros nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Finlândia, de outubro de 1998 até abril de 1999.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

2

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 21/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

Famílias

As famílias elegíveis (aquelas com dois a cinco membros, incluindo pelo menos um adulto e pelo menos uma criança de 5 a 17 anos de idade) foram prospectivamente recrutadas durante o outono de 1998. Os membros familiares que preenchiam quaisquer dos critérios seguintes não foram designados para um estudo da droga: menos de cinco anos de idade, hipersensibilidade ao zanamivir, estado imunológico comprometido, uso de um agente antiinfluenza, gravidez, ou amamentação. Os participantes femininos em idade fértil potencial foram solicitadas a usar um meio aceitável de contracepção e a terem um teste negativo de urina para gestação. Todos os indivíduos ou seus guardiões legais forneceram consentimento informado. O formulário do consentimento foi aprovado pelo comitê de ética de cada centro participante.

Administração das Drogas em Estudo

Uma vez confirmada laboratorialmente a atividade da influenza na comunidade, as famílias nas quais um membro contraía uma doença compatível com influenza (o caso índice) iniciava a tomar a droga do estudo. A doença compatível com influenza foi definida pela presença de pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: febre (temperatura, $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), indisposição febril, tosse, cefaléia, dor de garganta e mialgia. As famílias foram randomicamente designadas na proporção de 1:1 para receberem o zanamivir ou placebo administrados através de um inalador (Diskhaler, Glaxo Wellcome, Ware, Reino Unido). Todos os membros familiares elegíveis que tinham pelo menos cinco anos de idade iniciaram a tomada da droga dentro de 36 horas após o início dos sintomas no membro com a doença índice. A fase de intervenção do estudo durou de dezembro de 1998 até abril de 1999. Durante este período, os vírus influenza A, predominantemente A/Sydney/5/97(H3N2), e o vírus influenza B circularam.

Os membros familiares com casos índices da influenza receberam zanamivir inalado (10mg) ou placebo duas vezes ao dia por cinco dias. Os outros membros familiares saudáveis receberam a mesma droga do estudo que o membro doente no domicílio, zanamivir (19mg) ou placebo uma vez ao dia por 10 dias seguidos. Os participantes do estudo que não tomaram pelo menos 8 a 19 doses da droga do estudo foram considerados não terem concluído o esquema de tratamento. A aquiescência foi determinada primariamente a partir de registros diários do número de doses tomadas. As medicações para o alívio dos sintomas (acetaminofen e dextrometorfano ou folcodine) foram fornecidas, porém foi solicitado aos participantes usá-las apenas se os sintomas fosse incapacitantes.

Monitoramento Clínico

Os participantes do estudo registraram a ausência ou presença de sete sintomas da influenza (cefaléia, dor de garganta, indisposição febril, mialgia, sintomas nasais, fraqueza e perda do apetite) e a gravidade da tosse e sintomas gerais em cartões diários duas vezes ao dia por 14 dias. A gravidade da doença e dos sintomas específicos foi graduada em uma escala de 0 (ausente) a 3 (grave), com escores mais altos indicando gravidade maior. A temperatura foi também registrada duas vezes ao dia, com o uso de um termômetro timpânico. Os pacientes com casos índices de influenza foram avaliados em domicílio ou durante uma visita clínica

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

3

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 21//01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

nos dias 1 e 5 e, se os sintomas continuaram, no dia 14. Os contatos domiciliares foram triados por telefone nos dias 5 e 14 e em pessoa nos dias 11 e 28. Os eventos adversos e uso concorrente de outras medicações foram documentadas e os cartões diários e foram inspecionados para assegurar o uso apropriado da medicação e para monitorar a doença.

Monitoramento Viroológico

As secreções respiratórias (de esfregaços do nasofaringe ou garganta ou ambos, lavados nasais, ou aspirados nasais) foram coletados de indivíduos com os casos índices nos dias 1 e 5 e dos contatos domiciliares dentro de dois a três dias após o início da doença. As amostras mais comuns coletadas foram esfregaços da garganta (58 por cento de todas as amostras), seguida pelos esfregaços combinados de garganta e nasofaringe (15 por cento) e esfregaços do nasofaringe (13 por cento).

A infecção por influenza foi identificada por isolamento viral (realizado pelo Covance Central Laboratory Services, Indianápolis, pelos centros da América do Norte e pelos laboratórios para os centros europeus), reação de polimerase em cadeia com transcriptase reversa (RT-PCR)¹² (realizado pelo Public Health Laboratory Service, Londres), e estudos de soroconversão. O soro foi coletado de todos os membros domiciliares no mesmo momento que o membro com o caso índice iniciou a tomar a droga do estudo. Amostras séricas obtidas durante a fase aguda da doença (no dia 1) e durante a fase de convalescença (no dia 28) foram analisadas para a presença de anticorpos de inibição da hemaglutinação para os antígenos B/Harbin/7/94, A/Sydney/5/97(H3N2), e A/Beijing/262/95(H1N1)¹³ no Instituto nacional de Padrões e Controle Biológicos (Hertfordshire, Reino Unido). A soroconversão foi definida como um título de anticorpo sérico no dia 28 que fosse pelo menos quatro vezes tão alto quanto o título no dia 1. Os isolados virais foram testados para suscetibilidade ao zanamivir na Universidade da Virgínia por análise seqüencial dos genes da neuraminidase e hemaglutinina¹⁴ e por ensaio de inibição da neuraminidase.

Ensaio de Inibição da Neuraminidase

O ensaio de inibição da neuraminidase foi realizado de acordo com o método de Potier et al.,¹⁵ com modificações. O A/turkey/Minnesota/833/80 (H4N2) e seu mutante resistente ao zanamivir com uma substituição R292K na neuraminidase foram usados como controle suscetível e resistente, respectivamente.¹⁶ O valor médio para a concentração de zanamivir que inibiu a atividade da neuraminidase em 50 por cento (o valor IC 50) foi 40 nM para o mutante resistente ao zanamivir.

Análise Seqüencial dos Genes da Hemaglutinina e Neuraminidase

O RNA viral foi extraído dos sobrenadantes da cultura celular com um kit (RNeasy, Qiagen, Santa Clarita, Calif.). A amplificação do RNA viral foi realizado por ensaio RT-PCR como previamente descrito,¹⁷ e os produtos do PCR foram seqüenciados. (As seqüências vêm sendo depositadas no Baco de dados GenBank sob os números de acesso AF297094, AF297095, AF297096, e AF297097.) A análise seqüencial do gene hemaglutinina (a região codificando a subunidade HA1) e o gene neuraminidase foi realizado para detectar as substituições de nucleotídeo e aminoácido nos vírus isolados seqüencialmente de um indivíduo e daqueles isolados dos membros da mesma família. As seqüências foram comparadas com aquelas dos outros isolados virais obtidos no presente

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

4

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 21/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

estudo e com as seqüências de cepas recentes do influenzavírus (de 1995 a 1998, obtidas do banco de dados GenBank).

Ponto de Corte do Estudo

O ponto de corte de eficácia primária foi a proporção de famílias com pelo menos um membro inicialmente saudável no qual a influenza A ou B sintomática, confirmada por laboratório se desenvolveu. A influenza sintomática foi definida pela presença de pelo menos três entradas consecutivas no cartão diário listando pelo menos dois dos sinais ou sintomas seguintes: febre (temperatura $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, indisposição febril, tosse, cefaléia, dor de garganta e mialgia).

Análise Estatística

As comparações entre os grupos foram realizadas com um teste exato^{18,19} para tabelas estratificadas 2x2, com a análise estratificada de acordo com o centro. Os testes estatísticos de duas vias foram realizados em nível de 5 por cento de significância e as estimativas correspondentes dos ORs (odds ratio) e 95 por cento de intervalo de confiança foram calculados. Os riscos relativos e os intervalos de confiança de 95 foram estimados com base em análises estratificadas de Mantel-Haenszel e os valores para eficácia de proteção foram expressos como 1 menos o risco relativo. A análise primária foi realizada de acordo com o princípio de intenção-para-tratar.

O teste de soma gradual de Wilcoxon, estratificado de acordo com o centro, foi usado para comparar o tempo mediano para o alívio dos sintomas clinicamente significativos da influenza, sem uso de medicação de alívio, nos grupos de zanamivir e placebo. A comparação foi realizada separadamente para os indivíduos com casos índices de influenza e os contatos domiciliares nos quais a influenza se desenvolveu.²⁰ O alívio dos sintomas foi definido como a ausência de febre (temperatura, $<37,8^{\circ}\text{C}$), com desconforto febril, tosse, cefaléia, mialgia e dor de garganta registrados como ausente ou mínimo, por pelo menos 24 horas.

Considerando que a administração profilática do zanamivir teria pelo menos uma taxa de 70 por cento de eficácia, calculamos que uma amostra compreendendo 35 famílias com pelo menos um contato domiciliar no qual a influenza se desenvolveu daria ao estudo 90 por cento de força para detectar uma diferença na eficácia entre os grupos do estudo que foi significativo em um nível de 5 por cento.²¹ Considerando que 20 por cento das famílias no grupo de placebo teria pelo menos um contato domiciliar com influenza, o tamanho amostral geral requerido foi pelo menos 270 famílias (135 por grupo).

Todas as análises foram pré-especificadas em um plano que foi escrito antes que as designações de tratamento foram reveladas.

RESULTADOS

Famílias

Um total de 799 famílias realizou a vigilância prospectiva para influenza. As características das 337 famílias designadas randomicamente para receber o placebo ou zanamivir foram similares na linha basal (Tabela 1). Um total de 18 participantes (2 por cento) (8 no grupo placebo e 10 no grupo de zanamivir) interrompeu a medicação do estudo precocemente e

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

5

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 21//01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

11 (7 no grupo placebo e 4 no grupo zanamivir) se retiraram do estudo prematuramente (Fig. 1). Os números de famílias nas quais o caso índice de influenza se desenvolveu em um criança menor de cinco anos, que não recebeu tratamento, foram pequenos (10 no grupo placebo e 6 no grupo zanamivir). A taxa de aceitação do regime medicamentoso foi alta em ambos os grupos, com pelo menos 98 por cento de todos os participantes e 98 por cento de todas as crianças de 5 a 11 anos tomando 8 a 10 doses da droga do estudo.

Tabela 1. Características dos Participantes do Estudo

Característica	Indivíduos com Doenças Índices		Contatos Domiciliares*	
	Placebo	Zanamivir (N = 158)	Placebo (N = 163)	Zanamivir (N = 414)
Sexo feminino - n° (%)	99 (63)	86 (53)	225 (53)	236 (57)
Idade – em anos†	18,9?13,1	20,0?14,5	26,5?16,4	25,9?15,6
Raça branca – n° (%)	138 (87)	148 (91)	372 (88)	377 (91)
Vacinado – n° (%)	13 (8)	29 (12)	78 (18)	57 (14)
Influenza confirmada – n° (%)‡	79(59)	78 (48)	66 (16)	26 (6)
Influenza A	52 (33)	51 (31)	48 (11)	21 (5)
Influenza B	27 (17)	27 (17)	18 (4)	4 (1)
Influenza não confirmada – n° (%)	79 (50)	85 (52)	357 (84)	388 (94)
Fumante – n° (%)	15 (9)	16 (10)	39 (7)	38 (9)
Condições respiratórias latentes – n° (%)§	11 (7)	10 (6)	25 (6)	26 (6)

* O número médio de contatos por família foi 2,5 no grupo de placebo e 2,4 no grupo do zanamivir.

† Os valores são ?SD médios.

‡ A infecção foi documentada com base em um ou mais dos seguintes achados: isolamento viral, detecção do RNA viral por ensaio RT-PCR ou um aumento nos títulos séricos de anticorpo HA1 durante a fase de convalescença. O diagnóstico de influenza foi baseado na combinação da cultura, achados sorológicos e RT-PCR em amostras obtidas nos dias 1 e 5 após o início de uma doença compatível com influenza (ou seja, durante a profilaxia). Em geral, a influenza foi diagnosticada por ensaio RT-PCR em 38 contatos domiciliares (28 no grupo placebo e 10 no grupo zanamivir; 42 por cento de 91 infectados) e em 135 indivíduos com doenças índices (86 por cento de 157 infectados). Não foi possível determinar o tipo de influenzavírus em um contato domiciliar com infecção confirmada.

§ Condições respiratórias crônicas incluíram asma e doença obstrutiva das vias aéreas requerendo uso regular de medicação.

Eficácia Profilática

Entre as famílias randomizadas, a proporção de famílias com um ou mais contatos domiciliares nos quais a influenza sintomática, confirmada por laboratório se desenvolveu foi 19 por cento no grupo placebo e 4 por cento no grupo zanamivir ($P<0.001$) (Tabela 2). Entre as famílias nas quais a doença índice foi confirmada laboratorialmente como influenza, a proporção de famílias nas quais a influenza se desenvolveu nos contatos foi 29 por cento no grupo placebo e 8 por cento no grupo zanamivir ($P<0.001$). Entre as famílias nas quais a doença índice não foi influenza, as proporções foram 8 por cento e 1 por cento, respectivamente ($P=0.04$).

A taxa de proteção contra a influenza nos contatos domiciliares saudáveis foi 79 por cento na amostra geral, 72 por cento no grupo de famílias com casos índices positivos para influenza e 87 por cento no grupo com casos índices negativos para influenza (Tabela 2).

Embora o estudo não tenha tido força estatística suficiente para detectar uma diferença significativa na eficácia entre os tipos de influenza, a profilaxia com zanamivir foi efetiva contra o influenza A e o influenza B (Tabela 2). A doença se desenvolveu dentro de meio dia após o início da profilaxia em três dos sete contatos domiciliares doentes (43 por cento) no grupo do zanamivir, sugerindo que nesses indivíduos, a infecção provavelmente se

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

6

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 21//01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

desenvolveu antes do início da profilaxia. No grupo placebo, 7 de 40 doenças (18 por cento) se desenvolveu dentro de meio dia após o início do regime do estudo e 22 (55 por cento) iniciou dentro de 2,5 dias; o restante se desenvolveu durante a primeira semana. Com a exclusão dos contatos domiciliares nos quais os sintomas de desenvolveram em menos de um dia após o início da profilaxia, a proporção de famílias com pelo menos um contato que teve influenza sintomática, confirmada por laboratório foi 15 por cento no grupo placebo e 2 por cento no grupo zanamivir ($P < 0.001$), representando uma taxa percentual de 84 de proteção da influenza com o uso do zanamivir (Tabela 2).

Tabela 2. Risco Relativo de Influenza Confirmada por Laboratório em Contatos Domiciliares

Influenza Confirmada por laboratório em Contato	Placebo	Zanamivir	Risco Relativo (IC 95%)	Valor P	Eficácia Protetora (CI 95%)
	Nº de famílias/nº total (%)				%
Todos os casos sintomáticos					
Análise de intenção-para-tratar†‡	32/168 (19,0)	7/169 (4,1)§	0,21 (0,11–0,43)	<0,001	79 (57–89)
Caso índice positivo para influenza†¶	25/87 (28,7)	6/78 (7,7)	0,28 (0,13–0,58)	<0,001	72 (42–87)
Influenza A	15/58 (25,9)	3/52 (5,8)	0,23 (0,08–0,64)	0,009	77 (36–92)
Influenza B	10/29 (34,5)	3/26 (11,5)	0,32 (0,10–1,00)	0,099	68 (0–90)
Caso índice negativo para influenza¶	7/83 (8,4)	1/89 (1,1)	0,13 (0,02–0,72)	0,04	87 (28–98)
Início dos sintomas ? 1 dia após o início da profilaxia					
Análise de intenção-para-tratar	25/168 (14,9)	4/169 (2,4)	0,16 (0,06–0,38)	<0,001	84 (62–94)
Todos os casos (sintomáticos e assintomáticos)					
Análise de intenção-para-tratar	47/168 (28,0)	22/169 (13,0)	0,47 (0,30–0,73)	0,001	53 (27–70)
Caso índice positivo para influenza	33/87 (37,9)	15/78 (19,2)	0,52 (0,32–0,85)	0,014	48 (15–68)

*as análises foram realizadas separadamente para todas as famílias randomizadas (análise de intenção-para-tratar), as famílias com casos índices positivos para influenza e as famílias com casos índices negativos para influenza.

†A influenza sintomática, confirmada por laboratório se desenvolveu em um total de 40 dos 423 contatos domiciliares (9 por cento) no grupo placebo e em 7 de 215 (15 por cento) no grupo zanamivir. Entre os contatos domiciliares de indivíduos com casos índices positivos para influenza, 33 de 215 (15 por cento) no grupo placebo e 6 de 195 (3 por cento) no grupo zanamivir tiveram influenza confirmada por laboratório. A influenza assintomática ou sintomática se desenvolveu em 66 contatos domiciliares (16 por cento) no grupo placebo e em 26 (6 por cento) no grupo zanamivir em geral e em 51 (24 por cento) e 18 (9 por cento) dos contatos em famílias com casos índices positivos para influenza nos grupos placebo e zanamivir, respectivamente. Nenhuma família na análise de intenção-para-tratar foi inscrita duas vezes na fase de administração da droga. Em seis famílias no grupo placebo, a profilaxia falhou em mais de um membro; ocorreram duas falhas em cinco famílias e quatro em uma família. Não ocorreram falhas profiláticas múltiplas nas famílias tratadas com zanamivir.

‡Na análise de intenção-para-tratar, a proporção de famílias nas quais pelo menos 1 contato domiciliar teve influenza sintomática confirmada por cultura ou testes sorológicos (porém não por ensaio RT-PCT isolado) foi 18 por cento (30 de 168) no grupo placebo e 4 por cento (6 de 169) no grupo zanamivir ($P < 0,001$). O risco relativo aproximado de 0,19 representa uma taxa de proteção de 81 por cento (95 por cento de intervalo de confiança, 59 a 91 por cento) para o zanamivir quando comparado com o placebo.

§Dois outros receptores de zanamivir tiveram febre (temperatura, $> 37,8^{\circ}\text{C}$) e a cultura positiva para influenza não atendeu a definição de caso.

¶Em cinco famílias com casos índices positivos para influenza (quatro famílias no grupo placebo e uma no grupo zanamivir), os contatos domiciliares tiveram influenza de um tipo diferente daquele do caso índice.

||Quatro famílias receberam o tratamento errado. Na análise de influenza em contatos domiciliares de acordo se o caso índice foi positivo ou negativo para influenza, o número de famílias em cada grupo de tratamento foi o número que atualmente recebeu o tratamento, enquanto que na análise de intenção-para-tratar, o número de famílias em cada grupo foi o número randomicamente designado para o grupo. Por esta razão, dentro de cada grupo de tratamento, o número de famílias com casos índices positivos para influenza e o número com casos índices negativos para influenza não adicionou ao número total na análise de intenção-para-tratar.

A administração de zanamivir foi também associada com reduções significativas na influenza confirmada por laboratório independente da presença ou ausência de sintomas. A infecção com influenzavírus em contatos foi reduzida em aproximadamente 50 por cento em todas as famílias randomizadas e nas famílias nas quais o caso índice de influenza foi confirmado (Tabela 2). Nas famílias nas quais o membro com o caso índice não foi designado para receber a droga do estudo por ter menos de cinco anos de idade, a influenza não se desenvolveu em qualquer dos 21 contatos domiciliares. Em 13 famílias, um contato domiciliar adoeceu com um tipo de influenza diferente do tipo do caso índice (4 famílias no grupo placebo e 1 no grupo zanamivir) ou um contato domiciliar contraiu influenza mesmo provado que o caso índice não foi influenza (7 famílias no grupo placebo e 1 no grupo zanamivir) ($P = 0.02$), indicando provável aquisição do vírus fora do domicílio.

Eficácia do Tratamento

Entre os indivíduos com casos índices de influenza confirmados por laboratório, o tempo mediano para o alívio dos sintomas sem uso de medicação para alívio foi 2,5 dias menos para 76 indivíduos que receberam zanamivir que para os 81 que receberam placebo (5,0 verso 7,5 dias, $P=0,01$). Entre os contatos domiciliares com influenza confirmada por laboratório, o tempo mediano para alívio de sintomas sem uso de medicações foi 5,5 dias para 7 indivíduos que receberam zanamivir e 8,0 dias para 40 que receberam placebo. A proporção de indivíduos com complicações levando ao uso de antibióticos foi baixa no grupo placebo (8 por cento) e no grupo zanamivir (5 por cento).

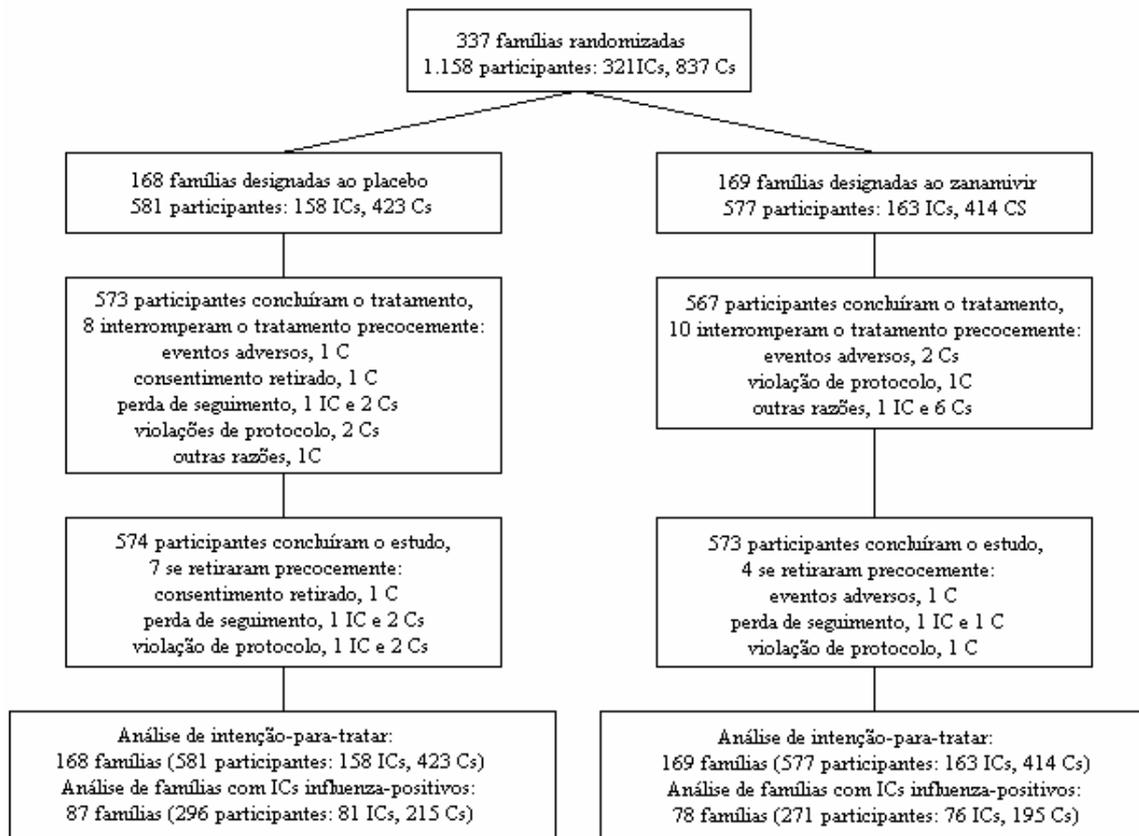


Figura 1. Designações de tratamento e números de indivíduos que concluíram o tratamento e que concluíram o estudo. Os participantes no estudo tinham pelo menos cinco anos de idade. IC significa caso índice e C contato.

Monitoramento da Suscetibilidade Viral

Todos os 64 isolados virais recuperados de contatos domiciliares e seus respectivos membros familiares com infecções índices foram sensíveis ao zanamivir no ensaio de inibição da neuraminidase (valor IC 50, <11 nM) (Tabela 3). Em cinco indivíduos com infecções índices que receberam o zanamivir, a sensibilidade do isolado obtido no dia 1 foi similar àquela do isolado obtido no dia 5 (o valor IC 50 diferiu por um fator de não mais que três). Similarmente, em cinco famílias no grupo zanamivir e cinco famílias representativas no grupo placebo, os isolados virais dos membros familiares com caso

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 21//01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

índice e o contato domiciliar doente não mostraram alterações nos valores IC 50 que fossem indicativos de emergência de resistência.

Tabela 3. Inibição da Atividade da Neuraminidase pelo Zanamivir em Isolados de Influenza A e B de Indivíduos com Casos Índices e Contatos Domiciliares*

Inibição da atividade da neuraminidase (IC ₅₀)†	Influenza A				Influenza B			
	Placebo		Zanamivir		Placebo		Zanamivir	
	Índice (n=12)	Contato (n=18)	Índice (n=6)	Contato (n=6)	Índice (n=8)	Contato (n=8)	Índice (n=3)	Contato (n=3)
?SD Médio (nM)	2.3±0.7	2.5±0.8	2.6±0.6	2.6±0.7	6.0±1.9	7.2±2.2	7.5±2.3	7.7±1.3
Varição (nM)	1.3–3.3	1.6–4.3	1.8–3.5	1.6–3.5	3.8–9.0	4.1–10.5	4.9–9.5	6.5–9.0

*Os valores são os resultados médios de um a três ensaios replicativos. Os valores para os casos índices são de isolados obtidos no dia 1.

†IC₅₀ significa a concentração de zanamivir que reduziu a atividade de neuraminidase em 50 por cento.

Também realizamos a análise seqüencial do gene hemaglutinina (a região codificando a subunidade HA1) dos vírus recuperados dos contatos domiciliares doentes (17 com influenza A e 8 com influenza B) e seus respectivos membros familiares com infecções índices (14 com influenza A e 6 com influenza B). No grupo zanamivir, a análise seqüencial não mostrou diferenças nas seqüências de aminoácido entre os isolados virais de membros da mesma família. Similarmente, a análise seqüencial do gene neuraminidase nos isolados virais dos pacientes tratados com zanamivir não revelou qualquer substituição de aminoácido dentro da mesma família (um total de 5 famílias e 11 vírus). A análise seqüencial das hemaglutininas de quatro isolados não pareados (um de um indivíduo com uma infecção índice, obtida no dia 5 e três de contatos domiciliares) revelaram uma substituição de aminoácido na região da haste da subunidade HA1 (Gly40Asp) no isolado obtido no dia 5 do paciente índice e uma substituição do aminoácido na região da haste da neuraminidase (Ala67Thr) em um isolado de um contato domiciliar. Conseqüentemente, não houve evidência de desenvolvimento de resistência devido ao uso do zanamivir.

Tabela 4. Eventos Adversos Durante o Tratamento ou Profilaxia

Eventos Adversos	Indivíduos com casos índices		Contatos Domiciliares	
	Placebo (n=160)	Zanamivir (n=161)	Placebo (n=430)	Zanamivir (n=407)
	Nº (%)			
Todos os eventos	49 (31)	40 (25)	214 (50)	179 (44)
Eventos possíveis relacionados à droga	7 (4)	4 (2)	20 (5)	26 (6)
Eventos graves	0	1 (1)*	0	0
Evento levando a interrupção da droga do estudo	0	0	1 (<1)†	2 (<1)‡
Evento levando a retirada do estudo	0	0	0	1 (<1)§

* A pneumonia se desenvolveu neste indivíduo quatro dias após o início do tratamento com zanamivir e curou aproximadamente uma semana após.

† O paciente teve náuseas e vômitos.

‡ Um paciente teve desconforto e dor gastrointestinal e o outro teve cefaléia.

§ O paciente teve cefaléia.

Tolerância

A freqüência de eventos adversos, a maioria dos quais foram de intensidade leve ou moderada, foi similar nos grupos zanamivir e placebo em geral, como também entre as crianças de 5 a 11 anos de idade. Os possíveis eventos adversos relacionados à droga foram referidos por 27 indivíduos no grupo placebo e por 30 no grupo zanamivir; 11 indivíduos com doenças índices (3 por cento de todos os indivíduos) e 46 contatos domiciliares (5 por cento de todos os contatos) relataram possíveis eventos relacionados à droga (Tabela 4).

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

9

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 21//01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

Entre os indivíduos com asma requerendo uso regular de medicação, a proporção com uma exacerbação foi pequena (11 por cento no grupo placebo e 6 por cento no grupo zanamivir).

DISCUSSÃO

Quando usado para tratamento dos casos índices de influenza e para profilaxia pós-exposição em contatos domiciliares saudáveis, o zanamivir inalado foi associado com uma taxa de 79 por cento de proteção contra a influenza nos contatos domiciliares, e não houve evidência de emergência de cepas virais resistentes. A administração de zanamivir promoveu proteção contra o influenza A e o influenza B, independente se a influenza foi confirmada no indivíduo com a doença índice, e também promoveu proteção contra infecção laboratorialmente confirmada independente se ocorreram sintomas. A redução nos casos de influenza entre os contatos domiciliares de indivíduos com casos índices negativos para influenza no grupo zanamivir, como comparado com o grupo placebo, indica que a maior parte da proteção foi devido primariamente à quimioprofilaxia, não ao tratamento de indivíduos com casos índices. Os dados sobre o número limitado de contatos domiciliares que receberam a profilaxia com zanamivir e nos quais a influenza sintomática se desenvolveu sugeriu que a administração contínua do zanamivir reduziu a duração da doença.

A ocorrência precoce de doenças em ambos os grupos de contatos domiciliares indica que a profilaxia pós-contato necessita ser iniciada rapidamente para proteção ideal. A taxa de eficácia protetora em nosso estudo é comparada favoravelmente com as taxas de proteção contra a influenza (67 por cento), influenza febril (84 por cento) e infecção com ou sem sintomas (31 por cento) em um estudo de zanamivir inalado administrado diariamente por quatro semanas em adultos.¹¹ Em ambos os experimentos, as taxas de proteção contra a infecção documentada por laboratório foram menores que as taxas de proteção contra a doença devido ao influenzavírus. Por isso, o zanamivir é melhor na prevenção da doença clínica que da infecção. A infecção subclínica permite uma resposta imunológica humoral para proteção contra a infecção subsequente.

Os vírus que são resistentes a amantadine e rimantadine emergem rapidamente durante o tratamento com esses agentes, são transmissíveis para os contatos próximos em domicílios e asilos e permanecem patogênicos em humanos.^{22,23} Em um estudo familiar, o tratamento com rimantadine em indivíduos com doenças índices, especialmente crianças jovens, foi associado com a emergência e transmissão rápida de vírus influenza a resistente à droga e com a falha da profilaxia em contatos domiciliares.⁴ O vírus resistente à droga foi recuperado no quinto dia de tratamento em cerca de 30 por cento das crianças e adultos que receberam a rimantadine.^{23,24} O desenvolvimento de resistência ao zanamivir tem sido relatado em uma criança imunocomprometida.¹⁴ Em nossos estudos e em outros, entretanto, não correu evidência de resistência à droga após cinco dias de tratamento com zanamivir.^{8-10,25,26} Esses achados sugerem que o risco de resistência à droga e transmissão em domicílios é menor quando o zanamivir é usado, porém mais estudos da resistência, incluindo estudos envolvendo grupos de alto risco como hospedeiros imunocomprometidos e crianças jovens, são necessários.

Os benefícios do zanamivir inalado para o tratamento de casos índices em nosso estudo confirmam a eficácia terapêutica observada em estudos anteriores envolvendo adultos,

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

10

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 21//01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

adolescentes e crianças de cinco anos de idade ou mais.^{8-10,27} Em nosso estudo, o período durante o qual os indivíduos usaram medicação para alívio de sintomas foi significativamente mais curto no grupo de zanamivir que no grupo de placebo, indicando que o uso de medicamentos suplementares não foi um fator no benefício clínico observado. O zanamivir foi bem tolerado pelos participantes em nosso estudo, incluindo o pequeno número de indivíduos com condições respiratórias crônicas requerendo uso regular de medicação.

Embora não seja um substituto da vacinação, a quimioprofilaxia pode ser clinicamente valiosa porque proporciona proteção imediata. Os agentes quimioprofiláticos podem ser de benefício sob certas circunstâncias: se as vacinas não estiverem disponíveis, em conjunto com a vacinação no final da temporada da influenza, antes que a vacina tenha induzido uma resposta imunológica, ou se não existir resposta imunológica à vacinação. O zanamivir não prejudica a resposta imunológica humoral à vacina inativada contra influenza.²⁸ Nossas observações indicam que a profilaxia com zanamivir é uma opção efetiva para a prevenção da transmissão da influenza dentro de domicílios. Mais estudos da administração profilática do zanamivir inalado em outros grupos de alto risco, como pacientes severamente imunocomprometidos que sejam improváveis de terem uma resposta à vacina ou residentes de asilos ou outras instituições nas quais ocorram surtos de influenza são garantidos.

Apoiado por Glaxo Wellcome, o qual também forneceu a droga do estudo. Os Drs. Hayden e Monto são consultores pagos pelo Glaxo Wellcome.

APÊNDICE

Além dos autores, os seguintes investigadores participaram do Grupo de Estudo do Zanamivir em Família: A.D. Bremner, Glasgow, Scotland; R. Broker, MedQuest Centers for Research, Greer, S.C.; D.M. Fleming, West Midlands, Reino Unido; D. Henry, Salt Lake City; L. Herlocher, Universidade de Michigan, Ann Arbor; R. Keeney, WakeMed Clinical Research Institute, Raleigh, N.C.; J. Perry, Endwell, N.Y.; M. Pichichero, Universidade do Centro Médico Rochester, Rochester, N.Y.; O. Ruuskanen, Turku, Finlândia; R. Stoltz, Serviços Farmacêuticos GFI, Evansville, Ind.; R. Turner, Universidade Médica da Carolina do Sul, Charleston; C. VanHook, Longmont Medical Research, Longmont, Colo.

REFERÊNCIAS

1. Nicholson KG. Managing influenza in primary care. Oxford, England: Blackwell Science, 1999:24.
2. Longini MI Jr, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for influenza. *Am J Epidemiol* 1982;115:736-51.
3. Hayden FG, Aoki FY. Amantadine, rimantadine, and related agents. In: Yu VL, Merigan TC Jr, Barriere SL, eds. *Antimicrobial therapy and vaccines*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999:1344-65.
4. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

E-mail: edson.moura@saude.gov.br

Em: 21/01/2004

Acesso rápido na Internet ? ftp://ftp.funasa.gov.br/pub/artigos_cientificos/

1. and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A vírus in families. *N Engl J Med* 1989;321:1696-702.
5. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC, Watson GI. Protective effect of 1-adamantanamine hydrochloride on influenza A2 infections in the family environment: a controlled double-blind study. *Lancet* 1969;2:1026-8.
6. *Idem*. Study of 1-adamantanamine hydrochloride used prophylactically during the Hong Kong influenza epidemic in the family environment. *Bull World Health Org* 1969;41:677-82.
7. Bricaire F, Hannoun C, Boissel JP. Prévention de la grippe A: efficacité et tolérance du chlorhydrate de rimantadine. *Presse Med* 1990;19:69-72.
8. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavírus infections. *N Engl J Med* 1997;337:874-80.
9. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352:1877-81. [Errata, *Lancet* 1999;353:504, 1104.]
10. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000;40:42-8.
11. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-5.
12. Ellis JS, Fleming DM, Zambon MC. Multiplex reverse transcription-PCR for surveillance of influenza A and B viruses in England and Wales in 1995 and 1996. *J Clin Microbiol* 1997;35:2076-82.
13. Hirst GK. The quantitative determination of influenza virus and antibodies by means of red cell agglutination. *J Exp Med* 1942;75:49-64.
14. Gubareva LV, Mastrovovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998;178:1257-62.
15. Potier M, Mameli L, Belisle M, Dallaire L, Melancon SB. Fluorometric assay of neuraminidase with a sodium (4-methylumbelliferyl-*a*-D-Nacetylneuramate) substrate. *Anal Biochem* 1979;94:287-96.
16. Gubareva LV, Robinson MJ, Bethell RC, Webster RG. Catalytic and framework mutations in the neuraminidase active site of influenza viruses that are resistant to 4-guanidino-Neu5Ac2en. *J Virol* 1997;71:3385-90.

17. Gubareva LV, Bethell R, Hart GJ, Murti KG, Penn CR, Webster RG. Characterization of mutants of influenza A virus selected with the neuraminidase inhibitor 4-guanidino-Neu5Ac2en. *J Virol* 1996;70:1818-27.
18. Gart JJ. Point and interval estimation of the common odds ratio in the combination of 2-2 tables with fixed marginals. *Biometrika* 1970;57:471-5.
19. Cox DR. A simple example of a comparison involving quantal data. *Biometrika* 1966;53:215-20.
20. Koch GG, Edwards S. Clinical efficacy trials with categorical data. In: Peace KE, ed. *Biopharmaceutical statistics for drug development*. New York: Marcel Dekker, 1988:403-57.
21. Shuster JJ. Fixing the number of events in large comparative trials with low event rates: a binomial approach. *Control Clin Trials* 1993;14:198-208.
22. Hayden FG, Hay AJ. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992;176:119-30.
23. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1741-7.
24. Hall CB, Dolin R, Gala CL, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics* 1987;80:275-82.
25. Boivin G, Goyette N, Hardy I, Aoki F, Wagner A, Trottier S. Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults. *J Infect Dis* 2000;181:1471-4.
26. Barnett JM, Cadman A, Gor D, et al. Zanamivir susceptibility monitoring and characterization of influenza virus clinical isolates obtained during phase II clinical efficacy studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:78-87.
27. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children 5 to 12 years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410-7.
28. Webster A, Boyce M, Edmundson S, Miller I. Coadministration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of antihaemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:Suppl 1:51-8.

Este documento traduzido trata-se de uma contribuição da **Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI/CENEPI/FUNASA/MS**, em parceria com a **Organização Pan Americana de Saúde – OPAS** - Escritório Regional da **Organização Mundial de Saúde para a Região das Américas** - Brasil, a todos que se dedicam às ações de imunizações.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)