

Suscetibilidade dos vírus da gripe aos antivirais inibidores da neuraminidase em Portugal, 2009 - 2014

Patrícia Conde¹, Pedro Pechirra¹, Paula Cristóvão¹, Ana Carina Maia¹, Cristina Furtado², Raquel Guiomar¹

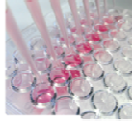
¹ Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios, Departamento de Doenças Infecciosas, INSA I.P.

² Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica, Departamento de Doenças Infecciosas, INSA I.P.

3ª Reunião

Vigilância Epidemiológica da Gripe em Portugal

Lisboa | Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge | 21 outubro 2014



A cuidar dos portugueses

Introdução

Os antivirais têm também uma longa e extensa história no tratamento e prevenção da gripe, sendo hoje uma importante opção para o tratamento da doença, bem como a medida de prevenção de eleição numa fase inicial de uma pandemia. O reduzido número de medicamentos autorizados para o tratamento da gripe levanta algumas preocupações, particularmente no que diz respeito às resistências aos antivirais, sendo, por isso, fundamental o estudo dos mecanismos de resistência aos antivirais inibidores da neuraminidase. Este é o mais recente estudo retrospectivo sobre a resistência do vírus da gripe aos antivirais, conduzido no âmbito do Programa Nacional de Vigilância da Gripe, depois da pandemia de 2009, e reúne a informação de um elevado número de estirpes do vírus da gripe, detetados em doentes da comunidade e hospitalizados, de todo o território nacional e durante as últimas cinco épocas gripais.

Objetivos

Neste trabalho pretendeu-se descrever o perfil de suscetibilidade dos vírus da gripe do tipo A e B aos antivirais inibidores da neuraminidase (NAI), oseltamivir e zanamivir, em doentes com quadro clínico de síndrome gripal (SG), diagnosticados e notificados no âmbito do Programa Nacional de Vigilância da Gripe entre 2009 e 2014.

Materiais e Métodos

As notificações clínicas dos casos SG e as amostras biológicas foram enviadas ao INSA, entre 2009 e 2014, pela Rede de Médicos Sentinela, Rede de Serviços de Urgência/Obstetrícia, médicos participantes no projeto EuroEva/I-MOVE e Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe, que integram o Programa Nacional de Vigilância da Gripe.

A avaliação da suscetibilidade aos NAI foi realizada no Laboratório Nacional de Referência para o Vírus da Gripe e Outros Vírus Respiratórios, aplicando métodos de referência que incluem os testes fenotípicos para a determinação do IC₅₀, ensaio de inibição da neuraminidase, utilizando um substrato fluorescente, [2'-(4-methylumbelliferyl)-a-D-N-acetylneuraminic acid, (MUNANA)], e testes genotípicos, que incluíram a sequenciação genómica da região codificante do gene da neuraminidase (NA) e a pesquisa da substituição H275Y no gene da NA, no vírus influenza A(H1)pdm09, por RT-PCR em tempo real.

Resultados

Durante o período do estudo foram avaliadas 357 estirpes dos vírus da gripe (206 influenza A e 151 influenza B) pelo ensaio fenotípico para a determinação da suscetibilidade ao oseltamivir e zanamivir. Foram pesquisadas, em 170 estirpes virais, as substituições associadas à resistência aos NAI. Em 643 amostras positivas para o vírus influenza A(H1)pdm09 foi pesquisada a substituição H275Y, por RT-PCR em tempo real. Os vírus estudados refletem a prevalência do tipo/subtipo em cada inverno.

- Os vírus influenza do tipo A e B apresentam diferente suscetibilidade aos NAI. O vírus influenza A é mais suscetível aos NAI que o influenza B.
- Influenza A(H3) mais suscetíveis ao oseltamivir. Influenza B e A(H1)pdm09 são mais suscetíveis ao zanamivir.
- Influenza B/Yamagata têm maior suscetibilidade ao oseltamivir que a linhagem B/Victoria.

- Entre 2009-2014, foram detetados 4 vírus A(H1)pdm09 com elevada redução da suscetibilidade ao oseltamivir (substituição H275Y no gene NA).
- Resistência ao oseltamivir esteve associada a doentes com terapêutica antiviral, doença imunossupressora e num dos casos verificou-se durante o período de gravidez.

Conclusões

Os vírus da gripe do tipo A e B são na sua maioria suscetíveis ao oseltamivir e zanamivir. A percentagem de vírus influenza A(H1)pdm09 com elevada diminuição da suscetibilidade ao oseltamivir é reduzida e encontra-se dentro dos valores observados ao nível Europeu.

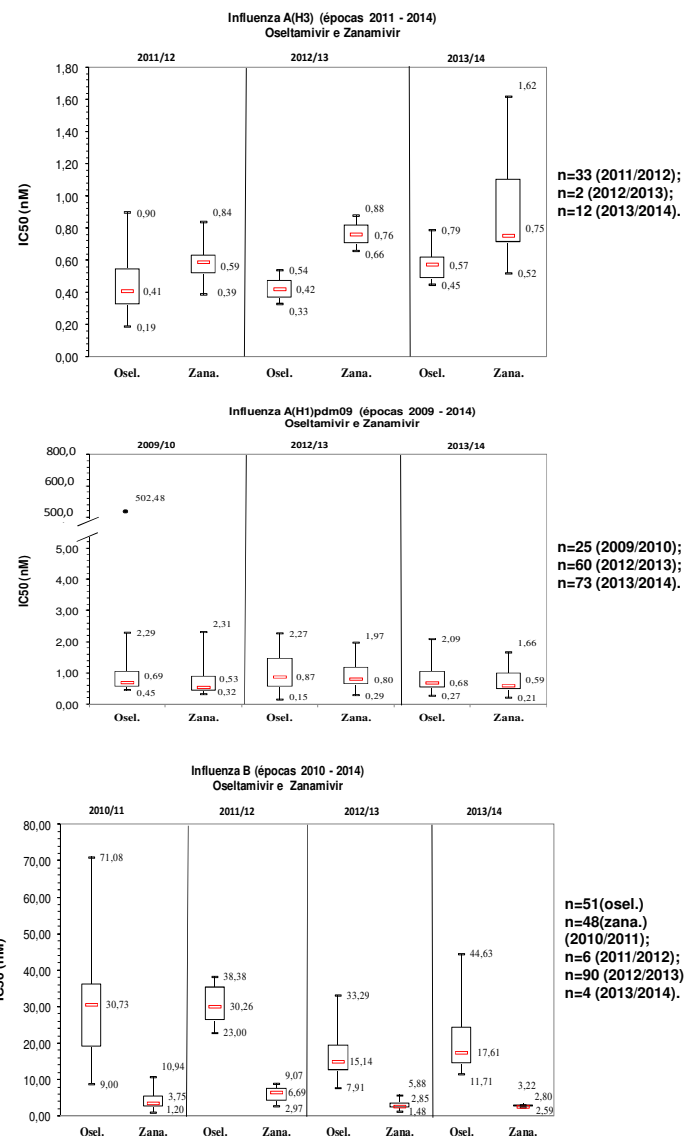


Figura 1 – Análise dos valores de IC₅₀ (nM) para os vírus da gripe A(H3), A(H1)pdm09 e B, por época (2010-2014), obtidos pelo ensaio de inibição da neuraminidase. A caixa representa os valores entre o primeiro e terceiro quartil. O valor mediano está indicado pela linha no interior da caixa. Osel. = oseltamivir; Zana. = zanamivir.