

USO DO OSELTAMIVIR EM SÍNDROMES RESPIRATÓRIAS

Revisão Sistemática Rápida

Elaborado por: **Lucimeire Lemos** (EN, Msc, PhD) e **Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD)

Revisado por: **Luciana Vieira** (PT, Msc, PhD)

11 de abril de 2020

RESUMO

Contexto: Os vírus da gripe são importantes patógenos globais, cujas taxas de incidência resultam em substancial incidência de doenças, hospitalização e mortalidade. O oseltamivir é um medicamento comumente usado e armazenado contra pandemias passadas e futuras com base em normas internacionais e recomendações nacionais. O tratamento preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para casos graves de influenza, é o oseltamivir. A infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) apresenta sintomas respiratórios, os quais exigem o diagnóstico laboratorial SARS-CoV-2; sendo orientada a administração de Oseltamivir em casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) sem diagnóstico até resultado de RT-PCR.

Objetivos: Identificar evidências científicas quanto ao uso do oseltamivir no tratamento de síndromes respiratórias. **Método:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) nas bases de dados PUBMED e *Cochrane Library*. **Resultados:** Do total de 41 revisões sistemáticas identificadas, foram incluídas 13 publicações, referente a 12 estudos desenvolvidos. **Conclusão:** Com base nos achados nesta revisão sistemática rápida, o oseltamivir apresenta desempenho modesto no que se refere à eficácia no tratamento e na profilaxia da gripe.

Palavras-chave: Oseltamivir, Tamiflu, Síndrome Gripal, Síndrome Respiratória, COVID-19.

INTRODUÇÃO

A gripe pandêmica continua sendo uma grande preocupação de saúde pública. Como um componente de preparação e planejamento para emergências, a OMS e muitas agências nacionais de saúde pública estabeleceram estoques de agentes antivirais da gripe para tratamento, profilaxia e controle de surtos (DOLL, et al. 2017). Os vírus da gripe são importantes patógenos globais, com uma taxa anual estimada de infecção entre 5 a 10% em adultos e 20 a 30% em crianças, resultando em substancial incidência de doenças, hospitalização e mortalidade (LEE, et al. 2017).

Inibidores de Neuraminidase (NIs) são recomendados por agências de saúde pública para tratar e prevenir a gripe sazonal e pandêmica e são largamente utilizados (JEFFERSON, et al, 2014a). O oseltamivir é um inibidor potente e seletivo das neuraminidases, que foi prescrito para o tratamento da influenza em todo o mundo após o surto de influenza A (H1N1) em 2009. É um medicamento comumente usado e armazenado contra pandemias passadas e futuras com base em normas internacionais e recomendações nacionais. Essas recomendações são baseadas na capacidade reivindicada e assumida de o

oseltamivir reduzir complicações e transmissão (JEFFERSON, et al. 2014b).

O oseltamivir faz parte da lista de medicamentos essenciais da OMS. A maioria das atenções está voltada para o oseltamivir porque é usado como medicamento prescrito para pacientes que sofrem de influenza e para profilaxia e interrupção da propagação de pessoa a pessoa (transmissão) durante epidemias e pandemias. Gastaram-se bilhões de dólares armazenando-o como medida de saúde pública, pressupondo que, em caso de emergência, como pandemia, não haveria tempo suficiente para fabricar quantidades suficientes de antivirais para atender à demanda. Outra alegação chave do fabricante sobre os efeitos do oseltamivir é sua capacidade de prevenir complicações da influenza (por exemplo, pneumonia) se tomada dentro de 48 horas após o aparecimento dos sintomas da influenza (JEFFERSON, et al. 2014a).

O novo Coronavírus (SARS-CoV-2) foi detectado pela primeira vez em Wuhan, China, devido à ocorrência de um surto de doença respiratória. São descritos como causadores de infecções respiratórias e intestinais em humanos e animais; sendo que a maioria destas infecções em humanos são causadas por espécies de baixa patogenicidade, tendo como consequência, sintomas do resfriado comum. Entretanto, com possibilidade de ocasionar eventualmente, infecções graves em grupos de risco, idosos e crianças (BRASIL, 2020a).

Acerca da infecção humana causada pelo novo coronavírus (COVID-19), o espectro clínico não está descrito completamente, bem como não se estabeleceu o padrão de letalidade, mortalidade, infectividade e transmissibilidade que se mostra variável nos diferentes países do mundo; pois a pandemia está em evolução. Segundo a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), a capacidade de contágio (R_0) do novo coronavírus é de 2,74, ou seja, uma pessoa doente transmite o vírus, em média, a outras 2,74 pessoas. Comparativamente, na pandemia de influenza H1N1 em 2009, esta taxa foi de 1,5 e no sarampo é em torno de 15 (SBI, 2020). Ainda não há vacina ou medicamentos específicos disponíveis e, atualmente, o tratamento é de suporte e inespecífico (BRASIL, 2020a).

Esta revisão rápida justifica-se, uma vez que o protocolo de manejo clínico preconiza a administração de Oseltamivir em casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) sem diagnóstico, para crianças, adultos e idosos, até resultado de RT-PCR para o novo coronavírus (BRASIL, 2020b e BRASIL, 2020c).

OBJETIVO

Identificar evidências científicas quanto ao uso do oseltamivir no tratamento de síndromes respiratórias.

METODOLOGIA

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida no Núcleo de Evidências da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Goiás. Para realização dessa Revisão Rápida, foi elaborada a pergunta estruturada (acrônimo PICO) apresentada abaixo:

Quais as evidências científicas para o Oseltamivir em síndromes respiratórias?

- População: Indivíduos com síndromes respiratórias
- Intervenção: Oseltamivir (Tamiflu - nome comercial)



- Comparação: Placebo ou tratamento convencional
- Desfechos (Outcomes): Hospitalização e complicações respiratórias (pneumonia, bronquite, sinusite, otite média).

Busca por estudos

Para buscar evidências científicas relacionadas à pergunta elaborada, foram utilizadas as bases de dados *The Cochrane Library* e Medline (via Pubmed). A estratégia de busca utilizada em cada base de dados e a quantidade de estudos resgatada estão descritas na tabela 01.

Critérios para inclusão de estudo

Como critérios de inclusão, foram consideradas revisões sistemáticas com ou sem metanálise de artigos publicados nos últimos 10 anos. As buscas ocorreram pela utilização das palavras-chaves oseltamivir e tamiflu, human flu, segundo o *Medical Subject Headings* (MeSH).

TABELA 01 - Pesquisa de evidências científicas (buscas realizadas de 10/03/2020 a 06/04/2020)

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane	"tamiflu"[Title Abstract Keyword]	3
	"oseltamivir"[Title Abstract Keyword]	6
	Total Cochrane	9
Pubmed	("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields]) AND ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields] OR "tamiflu"[All Fields]) AND (systematic[sb] AND hasabstract[text] AND "2010/03/23"[Pdat] : "2020/03/19"[Pdat] AND "humans"[MeSH Terms])	32

RESULTADOS

Após a finalização das buscas, foram identificadas 41 publicações, 11 publicações foram excluídas por repetição, 17 foram excluídos por não se adequarem à estratégia PICO, de forma que, após análise dos títulos e resumos, 13 publicações foram incluídas (referente a 12 estudos). No decorrer das análises, optou-se por incluir estudos que tratavam de inibidores de neuraminidase, de forma genérica, desde que o oseltamivir tenha sido uma das drogas avaliadas e os resultados apresentados de forma separada. O fluxograma do processo de seleção está apresentado na Figura 1. Foi realizada busca manual, que não resultou no acréscimo de publicações incluídas.

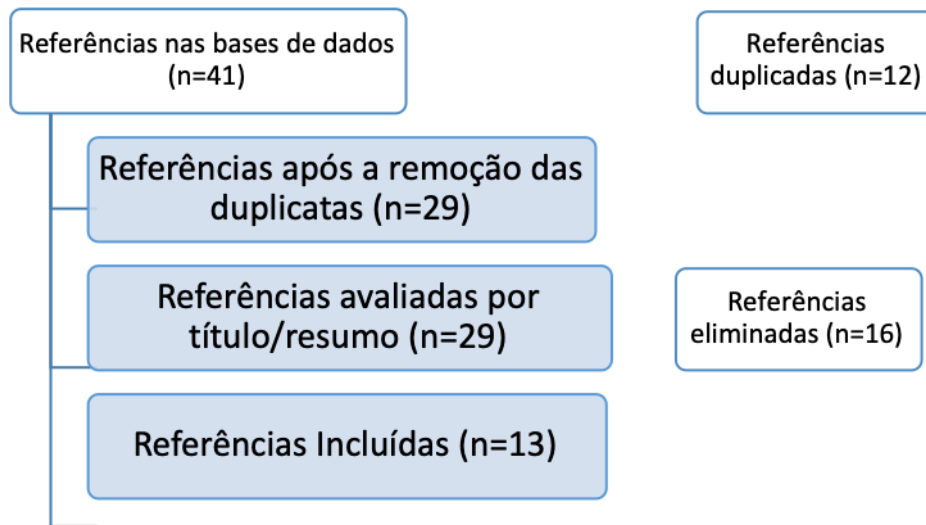


Figura 01 - Fluxograma do processo de seleção de estudos

O Quadro 1 apresenta os principais achados dos estudos incluídos, o que demonstra haver consonância entre os mesmos.

Quadro 01 - Publicações incluídas e seus principais resultados.

1- JACKSON R.J. et al. 2011	39 estudos foram incluídos. Sendo 05 relacionados ao Oseltamivir.
O oseltamivir foi eficaz na prevenção da gripe sintomática confirmada laboratorialmente (SLCI) na profilaxia sazonal em adultos saudáveis e idosos em risco e na profilaxia pós-exposição nos domicílios de composição mista. A profilaxia pós-exposição utilizando oseltamivir para contatos pediátricos também foi observada para prevenir o SLCI.	
2- HSU, J. et al. 2012	74 estudos incluídos. 51 estudos observacionais do Oseltamivir, desses apenas 08 fizeram ajuste para confundimentos (ex.: idade, comorbidade) e incluídos na metanálise. Avaliação da qualidade da evidência GRADE.
Meta Análise sugere que, em populações de alto risco, o oseltamivir oral pode reduzir a mortalidade (n=3 / evidência de baixa qualidade), internação (n=4 / evidência de baixa qualidade) e duração dos sintomas (n=6 / evidência de baixa qualidade) em comparação com nenhum tratamento antiviral. O conjunto geral de evidências é limitado pelo risco de confusão e seleção, emissão de relatórios e viés de publicação. A terapia com oseltamivir oral pode proporcionar um benefício quando comparado a nenhum tratamento de influenza, no entanto, a confiança nas estimativas dos efeitos para a tomada de decisão é de baixa a muito baixa	
3- WANG K. et al. 2012	06 estudos de tratamentos, envolvendo 2356 crianças, 1255 confirmaram a influenza em diagnóstico laboratorial. 03 estudos uso de profilático, envolvendo 863 crianças expostas a influenza
Alívio dos Sintomas: tratamento com oseltamivir encurtou o período de duração da doença em cerca de um dia. Complicações: Oseltamivir reduziu significativamente a otite média aguda em crianças de um a cinco anos de idade com influenza confirmada laboratorialmente Profilaxia: o benefício do oseltamivir em impedir a transmissão da gripe nos domicílios é modesto e baseado em evidências fracas. Efeito adverso: vômito.	
4- MICHIELS B. et al. 2013	Foram incluídas 09 Revisões Sistemáticas (RS) de alta qualidade. Dois revisores selecionaram RS com base em ensaios clínicos randomizados, que se restringiram aos resultados de intenção de tratar, e avaliaram a revisão (AMSTAR) e os indicadores de qualidade do estudo (GRADE).

<p>A eficácia dos NIs na profilaxia variou de 64% (16-85) a 92% (37-99); a redução do risco absoluto variou de 1,2% a 12,1% (GRADE moderado a baixo). Os benefícios do tratamento clinicamente relevantes das "síndromes gripais" foram pequenos em adultos saudáveis e crianças que sofrem de doença semelhante à gripe (GRADE alto a moderado). Uso de Antibiótico: Oseltamivir reduziu o uso de antibióticos em adultos saudáveis de acordo com uma RS, mas isso não foi confirmado por outras revisões (GRADE baixo). Hospitalização, Mortalidade, Idosos: Não foram disponibilizadas evidências sobre os benefícios do tratamento em idosos e grupos de risco e seus efeitos na internação e mortalidade.</p>	
5- SANTESSO, N. et al. 2013	<p>74 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade. A maioria dos estudos relatou comparações de oseltamivir oral sem terapia antiviral. Qualidade das evidências: de baixa a muito baixa.</p>
<p>Alívio dos Sintomas: oseltamivir pode reduzir a duração dos sintomas. Mortalidade: o oseltamivir pode reduzir a mortalidade em populações de alto risco, pacientes hospitalizados, em comparação com nenhum tratamento antiviral. Hospitalização: as meta-análises indicam que o oseltamivir pode reduzir tanto a hospitalização, em pacientes ambulatoriais. Complicações: dados de vários estudos sugerem que o oseltamivir pode reduzir complicações como pneumonia, otite média ou qualquer desfecho cardiovascular recorrente. Análises são melhores para crianças em comparação com adultos tanto para a pneumonia quanto para a otite média. Momento do tratamento: o tratamento mais cedo com antivirais é geralmente associado a melhores resultados do que o tratamento posterior.</p>	
6- JEFFERSON T. et al. 2014a	<p>46 estudos incluídos após análise forma. Sendo 20 oseltamivir (9623 participantes) Limitações com vieses: alto risco de viés de seleção, viés de desempenho (apresentação não-idêntica de placebo), viés de atrito foi elevado nos estudos de oseltamivir e evidência de relato seletivo.</p>
<p>Alívio dos Sintomas: para o tratamento de adultos o oseltamivir reduziu o tempo de alívio dos sintomas em 16,8 horas, o que representa uma redução no tempo para o alívio dos sintomas de 7 para 6,3 dias. Para crianças saudáveis a redução foi de 29 horas, mas não houve efeito em crianças asmáticas. Hospitalização: em adultos e crianças o oseltamivir não apresentou resultado significativo nas hospitalizações. Também não houve efeito significativo em crianças, nem tão pouco na profilaxia. Complicações (Pneumonia, Bronquite, Sinusite, Otite média): oseltamivir, em adultos e crianças, não reduziu significativamente complicações classificadas como sérias. Profilaxia: uso do oseltamivir reduziu o risco de influenza sintomática nos indivíduos adultos, não em crianças. Efeito Adverso: sintomas neuropsiquiátricos foram significativamente mais relatados no grupo Tamiflu do que no grupo placebo em ensaios quanto ao uso profilático. Com base nesses achados, parece não haver evidências para uso desses medicamentos para evitar desfechos graves, tanto em surtos anuais de gripe quanto na influenza pandêmica. As recomendações precisam ser alteradas. Quanto à utilização como agentes profiláticos, nossos achados novamente sugerem um efeito mínimo na prevenção. Há pouco apoio para seu uso como agente profilático, por exemplo, durante epidemias de gripe.</p>	
7- JEFFERSON T. et al. 2014b	<p>Incluiu a síntese do conteúdo regulatório sobre o oseltamivir.</p>
<p>A falta de boas evidências que demonstrem um efeito sobre as complicações está de acordo com as conclusões conservadoras sobre ambas (oseltamivir e zanamivir) as drogas desenhadas pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, que só permitiu alegações de eficácia de ambos os fármacos para a prevenção e tratamento de sintomas de influenza e não para outros efeitos (incluindo a interrupção da propagação de pessoa para pessoa do vírus da gripe ou prevenção de pneumonia). A FDA descreveu o desempenho geral de ambas as drogas como "modesto". Dado que o oseltamivir é recomendado como um medicamento essencial para o tratamento de pacientes graves ou aqueles em grupos de maior risco para influenza (H1N1 2009) (OMS 2013), isso é preocupante. Os autores concluem que os achados não suportam a estocagem de IN, nem a inclusão de Oseltamivir na lista de medicamentos essenciais da OMS.</p>	
8- OKOLI G.N. et al. 2014	<p>09 ensaios controlados randomizados (RCTs) e 08 estudos observacionais atenderam aos critérios de inclusão. Protocolo PRISMA. Estudo registrado PROSPERO.</p>

<p>Profilaxia: A meta-análise da proteção individual mostrou uma probabilidade significativamente menor de infecção por influenza sazonal ou gripe A (H1N1) após o uso de oseltamivir em comparação com placebo ou sem terapia. Os inibidores da neuraminidase forneceram 67 a 89% de proteção para indivíduos após uso profilático.</p>	
9- HENEGHAN, C.J. et al. 2016	46 ensaios clínicos incluídos (20 oseltamivir e 26 zanamivir)
<p>Alívio dos Sintomas: oseltamivir reduziu o tempo de alívio dos sintomas em adultos em 16,8 horas. Complicações: oseltamivir reduziu pneumonia não verificada em tratamento de adultos (aferição da ausência do diagnóstico de pneumonia e o critério diagnóstico não foi esclarecido). Mortalidade: análise de dados sumários de 30 estudos, bem como IPD de quatro estudos mostraram evidências de viés dependente do tempo, depois de ajustar para viés dependente do tempo e potenciais variáveis de confusão, análise de risco concorrente do indivíduo mostrou evidências insuficientes de que oseltamivir reduziu o risco de mortalidade em pacientes com H1N1. Profilaxia: oseltamivir reduziu o risco de influenza sintomática em indivíduos (3,05%) e nos domicílios (13,6%). Efeito Adverso: náuseas e vômitos em adultos e crianças, dores de cabeça e eventos psiquiátricos.</p>	
10- JAGANNATH V.A. et al. 2016	Nenhum estudo relevante foi recuperado após uma pesquisa abrangente da literatura.
<p>Estudos anteriores mostraram que esses medicamentos podem ser eficazes em pessoas saudáveis e podem ser úteis em populações de alto risco se usados racionalmente. No entanto, não foi possível responder à questão da segurança e eficácia dos inibidores da neuraminidase para o tratamento da gripe em pessoas com fibrose cística.</p>	
11- BOIKOS C. et al. 2017	165 estudos incluídos (95% observacionais), estatisticamente incapazes e com alto risco de relatar estimativas de efeito tendencioso. Em 107 a população de estudo usou, exclusivamente, oseltamivir.
<p>Em estudos que relataram estimativas ajustadas em populações gerais, o tratamento com IN parecia ser eficaz contra a mortalidade (principalmente se administrado dentro de 48h do início dos sintomas) e potencialmente eficaz na redução da pneumonia. NIs pareciam eficazes na redução da transmissão secundária quando usada para profilaxia. Admissão UCI / Complicações (Pneumonia) /Alívio dos Sintomas: resultados favoráveis ao uso do oseltamivir. Mortalidade: sem resultados estatisticamente significantes. Efeitos Adversos: associação com eventos neuropsiquiátricos em crianças.</p>	
12- DOLL, M. K. et al. 2017	Foram incluídos 27 estudos, de um total de 3723 revisões sistemáticas e/ou meta análise.
<p>Alívio dos Sintomas: oseltamivir (n = 4) foi consistentemente associado com uma diminuição de 0,5 - 1 dia na duração dos sintomas. Mortalidade: Inibidores de Neuraminidase - NI (n = 2) ou oseltamivir (n = 1) versus nenhum tratamento foram associados com diminuição das chances de mortalidade entre os hospitalizados. Complicações: oseltamivir versus nenhum tratamento esteve associado à diminuição do risco/chances de pneumonia em 2 de 4 estudos. Profilaxia: Oseltamivir (n = 4) versus nenhuma profilaxia foi consistentemente associado com uma diminuição nas chances/risco de transmissão secundária sintomática. Efeito Adverso: oseltamivir versus nenhum tratamento foi consistentemente associado com um aumento de 1,5 a 2,5 vezes nas chances/risco de náuseas (n = 4) e vômitos (n = 5), não encontrou associação com eventos psiquiátricos.</p>	
13- MALOSH R.E. et al. 2018	05 ensaios que incluíram 2561 crianças <i>intention-to-treat</i> (ITT) e 1598 pacientes infectados <i>intention-to-treat</i> (ITTI).
<p>Alívio dos Sintomas: o tratamento com oseltamivir reduziu a duração da doença na população ITTI (-17,6 horas). Para pacientes sem asma, a diferença foi maior (-29,9 horas). Complicações: o risco de otite média foi 34% menor na população ITTI. Efeito Adverso: vômito.</p>	

Alívio dos sintomas: as revisões sistemáticas e metanálises incluídas nessa revisão rápida mostraram-se homogêneas em apontar associação do uso do oseltamivir à diminuição do tempo de duração dos sintomas em adultos (sugerindo uma redução em torno de 17 horas).

Complicações: Considerando as diferentes complicações analisadas como desfecho nas diferentes revisões incluídas, houve diversidade e heterogeneidade de achados. Para alguns autores, oseltamivir versus nenhum tratamento esteve associado à diminuição de complicações (WANG, et al. 2012), pneumonia (BOIKOS, et al. 2017 e DOLL, et al. 2017) e otite média (MALOSH, et al. 2018). HENEGHAN e colaboradores (2016) apontam que estudos que avaliaram a redução de ocorrência de pneumonia em pacientes que usaram oseltamivir careciam de critérios diagnóstico para pneumonia. Ou ainda, apesar de encontrarem associação entre o oseltamivir e a redução de complicações apontam tais evidências como baixas (SANTESSO, et al. 2013). Enquanto outro não encontrou associação entre o uso do oseltamivir, em adultos e crianças, na redução de complicações - Pneumonia, Bronquite, Sinusite, Otite média (JEFFERSON, et al. 2014).

Mortalidade: Embora dois estudos apontem associação do uso do oseltamivir à redução da mortalidade, os autores apontam que as evidências são de baixa a muito baixa qualidade (HSU, et al. 2012 e SANTESSO, et al. 2013). Assim, considera-se que as evidências apresentadas pelos estudos incluídos nesta revisão são insuficientes para afirmar que oseltamivir reduz o risco de mortalidade em pacientes com H1N1.

Efeitos Adversos: náusea e vômito estiveram frequentemente associados ao uso do oseltamivir. E alguns estudos apontaram para a ocorrência de eventos psiquiátricos ou neuropsiquiátricos (JEFFERSON, et al. 2014; HENEGHAN, et al. 2016; BOIKOS, et al. 2017). Por outro lado, DOLL e colaboradores (2017) também analisou a ocorrência de eventos neuropsiquiátricos e não encontrou associação.

Profilaxia: uso do oseltamivir demonstra redução do risco de influenza sintomática nos indivíduos adultos, mas não em crianças (JACKSON, et al. 2011; MICHIELS, et al. 2013; OKOLI, et al. 2014; HENEGHAN, et al. 2016), entretanto a ação de impedir a transmissão da gripe nos domicílios é modesta e baseada em evidências fracas (WANG, et al. 2012).

Custo-benefício: nenhuma das publicações inclui tal análise, todavia, parece favorável para o uso de NIs para tratar a gripe em populações de risco, embora estudos de custo-efetividade são baseados em muitas suposições, especialmente em relação às estimativas exatas do tamanho do risco e efeito de NIs sobre complicações secundárias e mortalidade (MICHIELS, et al. 2013). Michiels e colaboradores (2013) concluem que a combinação de incerteza diagnóstica, o risco de resistência à cepa de vírus, possíveis efeitos colaterais e custo financeiro superam os pequenos benefícios de oseltamivir ou zanamivir para a profilaxia e tratamento de indivíduos saudáveis.

DISCUSSÃO

Para Gupta e colaboradores (2015), o coquetel de pânico com uma pandemia, propaganda publicitária e conduta científica limitada transformaram um novo medicamento com eficácia modesta em "padrão ouro". A linha temporal da história do uso do Oseltamivir em casos de gripe, pelo mundo, pode ser retratada conforme a figura 02.

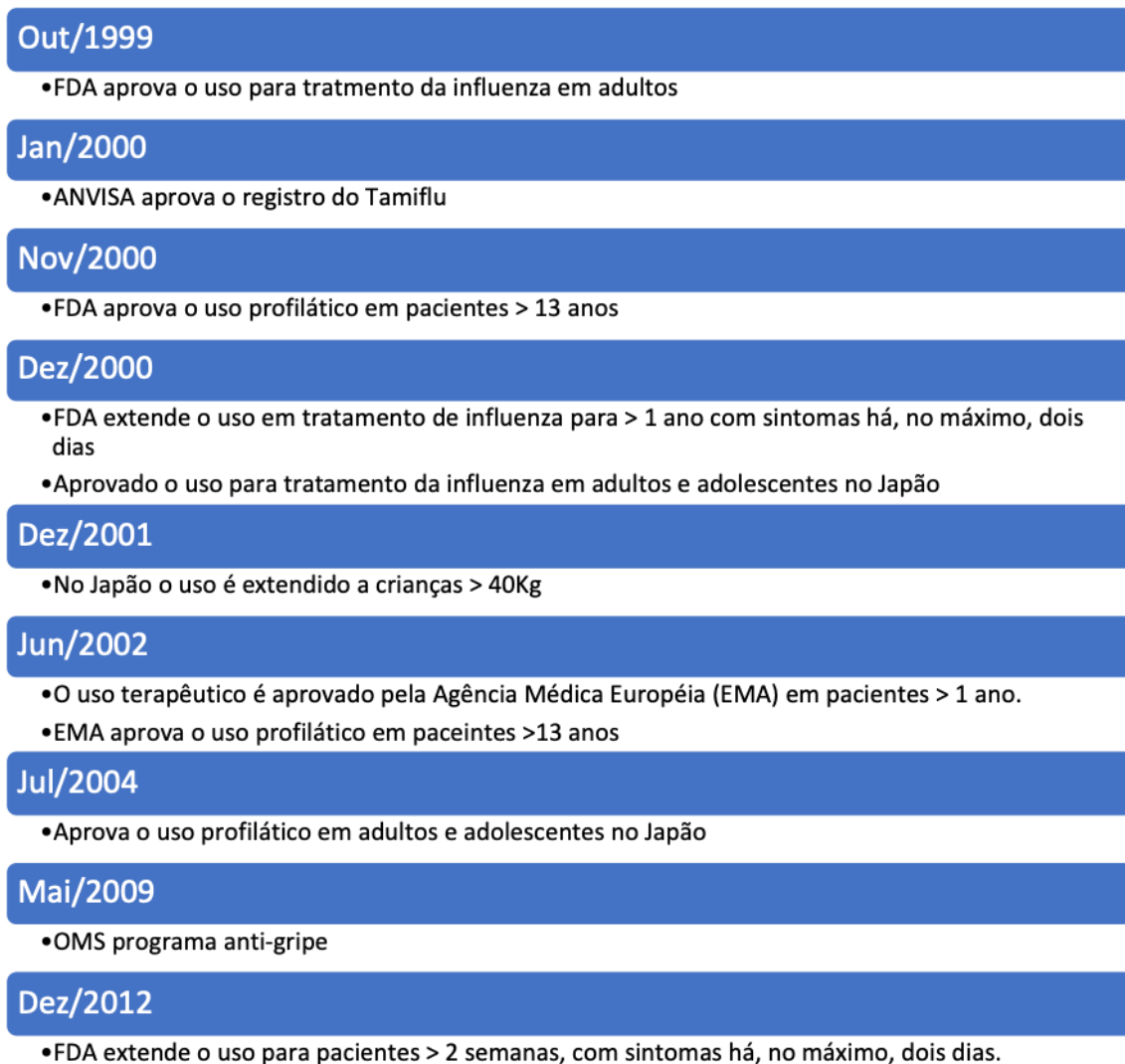


Figura 02 - Linha do tempo do uso terapêutico e profilático do oseltamivir com
Fonte: Gupta et al., 2015 e ANVISA

Apesar de reconhecer que as diretrizes da OMS para o manejo clínico da gripe estivessem em processo de atualização (WHO, 2019a), as orientações para o uso do oseltamivir em casos suspeitos ou confirmados de doença grave devido à infecção pelo vírus influenza em pacientes gravemente doentes hospitalizados se mantiveram inalterados (WHO, 2019b).

A U.S. Food and Drug Administration (2018) informa que o Tamiflu (fosfato de oseltamivir) é um medicamento antiviral oral aprovado para o tratamento de influenza aguda e descomplicada em pacientes com 2 semanas de idade ou mais, cujos sintomas de gripe não duraram mais de dois dias. A eficácia do Tamiflu no tratamento da gripe em indivíduos com doença cardíaca crônica e/ou doença respiratória não foi estabelecida, assim como a eficácia na prevenção da gripe em pacientes imunocomprometidos.

A ANVISA, reconhece o possível benefício do oseltamivir em crianças menores de um ano, apesar de a segurança e a eficácia do Tamiflu® (fosfato de oseltamivir) nessa faixa etária ainda não terem sido estabelecidas e, por este motivo, a bula do medicamento informar sobre sua contraindicação. Dessa forma orienta aos médicos que, ao prescreverem o produto a esse grupo etário, sigam o que está definido no protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009). O Ministério da Saúde indica o uso de fosfato de oseltamivir (Tamiflu®) para todos os casos de síndrome gripal (SG) que tenham condições e fatores de risco para complicações, independentemente da situação vacinal, mesmo em atendimento ambulatorial (BRASIL, 2017). E no que se refere à COVID-19, a recomendação é a administração precoce do Oseltamivir, para crianças, adultos e idosos, em casos de SRAG sem diagnóstico até resultado de RT-PCR para o novo coronavírus, em caso positivo para SARS-CoV-2 o uso deve ser descontinuado (BRASIL, 2020b e BRASIL, 2020c)

Embora existam relatos em diferentes estudos apontando a ocorrência de eventos neuropsiquiátricos durante e após o uso de oseltamivir (CHEN, et al. 2019), apenas 04 das revisões sistemáticas incluídas analisaram a questão, sendo que 03 encontraram associação entre o uso do oseltamivir e a ocorrência de tal efeito adverso (JEFFERSON, et al. 2014; HENEGHAN, et al. 2016; BOIKOS, et al. 2017) e uma, não encontrou associação (DOLL, et al. 2017); restado apenas a indicação de vômitos como efeito adverso do oseltamivir.

O artigo de Muthuri e colaboradores (2014), excluído por apresentar os resultados da meta-análise apenas de forma geral para o uso de IN, encontrou resultados que demonstram que o tratamento com inibidor de neuraminidase esteve associado à redução da mortalidade em pacientes adultos internados no hospital com infecção pelo vírus H1N1, na pandemia 2009; vale ressaltar que o referido estudo foi financiado pela Roche e, embora alguns autores declarem-se vinculados à indústria farmacêutica, os demais autores declaram não possuir nenhum conflito de interesse. Os estudos incluídos nesta revisão sistemáticas apontam que a inferência de redução de mortalidade advém de evidências de baixa qualidade (HSU, et al. 2012 e SANTESSO, et al. 2013).

Por fim, em relação aos aspectos econômicos que foram superficialmente abordados pelas revisões sistemáticas incluídas neste, Silva e colaboradores (2019) avaliaram a implantação do Protocolo de Tratamento da Influenza preconizado pelo MS, com o objetivo de analisar as implicações clínicas e econômicas do mesmo. Apontam que o referido protocolo apresenta aspectos críticos quanto ao rigor do desenvolvimento, independência editorial, aplicabilidade e envolvimento de partes interessadas. Utilizando dados da Vigilância da Influenza e do Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica (Hórus), apontam que o quantitativo de tratamentos distribuídos totalizou R\$ 190.814.248,88 no período de 2013 a 2016. Entre os casos de SRAG, a positividade para influenza variou de 7,5 a 22,5%. E o uso oportuno (em até 48 horas após início dos sintomas) ocorreu em apenas 26,6% dos casos. Com baixa proporção de indivíduos com infecção por influenza entre aqueles com indicação de uso do oseltamivir, destacam as preocupações advindas da incerteza diagnóstica e custos associados (SILVA, et al. 2019), ratificando as conclusões de MICHIELS, et al. 2013.

CONCLUSÕES

Os achados dos estudos incluídos nesta revisão rápida demonstram que o oseltamivir tem um desempenho modesto do no que se refere à eficácia no tratamento e na profilaxia da gripe; sugerindo a necessidade de revisão dos protocolos de manejo clínico das síndromes gripais propostos pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

- Boikos C, Caya C, Doll MK, Kraicer-Melamed H, Dolph M, Delisle G, Winters N, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: a systematic review of the literature, 2009-15. *J Antimicrob Chemother.* 72(6):1556-1573. 2017.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tamiflu® (oseltamivir): orientações sobre o uso do medicamento em crianças menores de 1 ano. 2009. (Acessado em 09 de abril de 2020)
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Tratamento de Influenza. 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar, Urgência e Domiciliar, 2020a
- Brasil. Ministério da Saúde. Fluxo de manejo clínico do adulto e idoso na Atenção Especializada. 2020. (Acessado em 09 de abril de 2020)
- Brasil. Ministério da Saúde. Fluxo de manejo clínico pediátrico na Atenção Especializada. 2020. (Acessado em 09 de abril de 2020)
- Chen R, Fang Z, Huang Y. Neuropsychiatric events in an adult patient with influenza a (H3N2) treated with oseltamivir (Tamiflu): a case report. *BMC Infectious Diseases* 19: 224. 2019.
- Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother.* 72(11):2990-3007. 2017.
- Gupta YK, Meenu M, Mohan P. The Tamiflu fiasco and lessons learnt. *Indian J Pharmacol.* 47(1):11-16. 2015.
- Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 20(42):1-242. 2016.
- Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, Cheung A, Hovhannisyan G, Ivanova L, Flottorp SA, Saeterdal I, Wong AD, Tian J, Uyeki TM, Akl EA, Alonso-Coello P, Smaill F, Schünemann HJ. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 156(7):512-24. 2012.
- Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, Rees A, Simpson EL, Read RC, Nicholson KG. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *J Infect.* 62(1):14-25. 2011.
- Jagannath VA, Asokan GV, Fedorowicz Z, Lee WRT. Neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Systematic Review.* 2016

- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Systematic Review*. 2014a
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 9(348):25-45. 2014b.
- Lee J, Park JH, Jwa H, Kim YH. Comparison of Efficacy of Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir for the Treatment of Influenza: Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J*. 58(4):778-785. 2017.
- Malosh RE et al. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials in *Infect Dis*, 66 (10):1492-1500. 2018.
- Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 8(4), 60348. 2013.
- Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2(5):395-404. 2014.
- Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. *PLoS One*. 9(12):113633. 2014
- Santesso N, Hsu J, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, Cheung A, Hovhannisyan G, Ivanova L, Flottorp SA, Saeterdal I, Wong AD, Tian J, Uyeki TM, Akl EA, Alonso-Coello P, Smaill F, Schünemann HJ. Antivirals for influenza: a summary of a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Influenza Other Respir Viruses*. 2:76-81. 2013.
- Silva ET, Oliveira LES, Probst LF, Ellas FTS. Implicações clínicas e econômicas do uso do oseltamivir no manejo da influenza. *Primeiro Congresso REBRATS*. 2019.
- Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). Sobre o novo coronavírus. Atualizado em 12/03/2020.
- UNITED STATES. Food and Drug Administration. Tamiflu (oseltamivir phosphate) Information. 2018 (Acessado em 09 de abril de 2020)
- Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Systematic Review*. 2012.
- World Health Organization. WHO model list of essential medicines. 18th edn (April 2013). Revised Oct 2013a.
- World Health Organization. WHO model list of essential medicines for children. 4th list (April 2013). Revised Oct 2013b.
- World Health Organization. Executive Summary - The selection and use of essential medicines 2019. April 2019a
- World Health Organization. WHO model list of essential medicines. 21th list 2019b.