

Nota Técnica Conjunta do Centro de Informações Sobre Medicamentos de Mato Grosso-HUJM(CIM-MT) e Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso(CPFT).

Data de elaboração: 07 de abril de 2016.

Equipe técnica: Helder Cássio de Oliveira(CIM-MT/CPFT), Kelli Carneiro de Freitas Nakata(CPFT) e Luci Emilia G. de Oliveira(CPFT).

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO TAMIFLU® PARA O TRATAMENTO DA GRIPE A H1N1(GRIPE SUÍNA) – UMA ATUALIZAÇÃO

RESUMO

Introdução: Os inibidores da neuraminidase, especialmente tamiflu® (oseltamivir) são prescritos para tratamento e profilaxia da gripe H1N1 em todo o mundo, tendo sido disponibilizados pelo sistema público de saúde brasileiro em surtos epidêmicos.

A Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso em parceria com Centro de Informações sobre Medicamentos de Mato Grosso produziu a nota técnica nº01/2009 que não recomenda o uso do tamiflu® para tratamento da gripe H1N1.

Diante de posições divergentes e com o intuito de esclarecer algumas incertezas buscamos recuperar evidências de eficácia que sustentem o uso do tamiflu em gripe H1N1 como conduta padrão.

Objetivo: Esta nota técnica tem como objetivo atualizar as informações fornecidas por intermédio da nota técnica nº01/2009 e, portanto, esclarecer algumas dúvidas sobre o uso do medicamento tamiflu® (oseltamivir) para tratamento, profilaxia e redução de complicações da gripe H1N1.

Conclusões: As evidências atuais não suportam o uso rotineiro de tamiflu® para profilaxia, nem tampouco para redução de complicações da gripe H1N1. Apenas o benefício de redução de um dia de sintomas é registrado, sendo este, modesto. Desta forma o balanço custo-benefício desencoraja o uso deste medicamento na prática diária. Para fins profiláticos recomendamos o uso da vacina.

A análise crítica da literatura médica especializada aponta para potenciais fontes de polarização da maioria dos estudos clínicos envolvendo o uso de tamiflu em pacientes com H1N1; bem como a auto resolução da patologia que poderia ser confundida com os benefícios do tratamento; dificuldades no diagnóstico diferencial entre gripe H1N1 e outras doenças gripais; tratamento, muitas vezes tardio, quando o maior

benefício do uso do medicamento se dá em 36 - 48 horas após o início dos sintomas e as potenciais fontes de fragilidade na evidência de eficácia do tamiflu[®] na gripe H1N1.

1-Do medicamento

O Tamiflu[®] é um medicamento que tem o oseltamivir como princípio ativo, cuja indicação de bula é o tratamento clínico e profilático de gripe em adultos e crianças com idade superior a 1 ano.¹ A referida substância tem ação antirretroviral atuando na inibição da enzima denominada neuraminidase que tem expressão na superfície do vírus e hidrolisa os resíduos terminais do ácido siálico das glicoproteínas, glicolípidos e oligossacarídeos necessários para ação infectante do vírus. Outrossim, é indispensável para a separação dos virions recém-sintetizados a partir de células infectadas².

2-Da patologia

A gripe A é causada pelo vírus influenza A H1N1, inicialmente chamada de gripe suína. Este vírus teve origem em uma combinação de genes dos vírus influenza suíno, aviário e humano³.

Os vírus influenza A são divididos em subtipos, classificados conforme as proteínas antigênicas de superfície que expressam, especialmente, a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N); estes antígenos apresentam propensão a variações periódicas que possibilitam o surgimento de surtos de infecção pelos vírus³.

A via de transmissão direta é a mais comum e ocorre por meio de gotículas de saliva expelidas ao falar, tossir e espirrar. Já a forma indireta, acontece por meio das mãos que, após tocarem superfícies contaminadas por secreções de pessoas doentes, podem carregar o vírus diretamente para a boca, nariz e olhos. Pessoas infectadas podem transmitir o vírus um dia antes dos sintomas até 07 dias após os sintomas. O vírus permanece vivo no ambiente por até 72 horas e, em superfícies como corrimões, maçanetas e torneiras, por até 10 horas⁴.

Os sintomas da gripe H1N1 são sintomas semelhantes da gripe comum, febre acima de 38°C, tosse e mal estar, mas podem vir acompanhadas de dores articulares e musculares, dor de garganta e secreção nasal, às vezes pode ocasionar diarreia e vômito³.

Geralmente a gripe H1N1 tem resolução espontânea em sete dias, embora a tosse, o mal-estar e a fadiga possam permanecer por algumas semanas. Alguns casos podem evoluir com complicações. As complicações mais comuns são: pneumonia, sinusite, otite, desidratação, piora de doenças crônicas como insuficiência cardíaca, asma ou diabetes e pneumonia primária por influenza, que ocorre predominantemente em pessoas com doenças cardiovasculares (especialmente doença reumática com estenose mitral) ou em mulheres grávidas⁵.

3-Evidências de eficácia do medicamento

Diante de algumas incertezas que cercam a questão do uso do tamiflur no tratamento, profilaxia e redução das complicações da gripe em população de várias idades estruturou-se uma pergunta de pesquisa por meio da estratégia PICO (**P**aciente, **I**ntervenção, **C**omparação e “**O**utcomes” (desfecho), e passou-se à recuperação das evidências nas bases de dados PubMed, Micromedex(drugdex), York Center Review e *Up to date* utilizando como subterfúgio termos de busca controlados e palavras-chave conforme detalhamento no anexo I.

Os estudos recuperados e não utilizados estão listados no anexo II

Também foram utilizados documentos oficiais que tratam da questão que se pretende responder.

Abaixo resumimos as evidências encontradas nos estudos selecionados.

*Jeffersson et. al, 2009*⁶

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi atualizar revisão da Cochrane 2005 que avaliou os efeitos de inibidores da neuraminidase na gripe no que tange a prevenção, alívio de sintomas, transmissão e complicações em adultos saudáveis; bem como estimar frequência de efeitos adversos, tendo como comparador placebo.

Os desfechos principais utilizados foram: duração e incidência de sintomas e de infecção no trato respiratório inferior e eventos adversos.

Os resultados foram estratificados por desfecho como abaixo:

Profilaxia: as evidências são insuficientes para apoiar ou refutar o efeito de inibidores da neuraminidase na profilaxia da doença tipo gripal: razão de risco de 1,28 (95% intervalo de confiança 0,45-3,66) para o oseltamivir e 1,51 (0,77 a 2,95) para o zanamivir.

Gripe sintomática confirmada: A eficácia do oseltamivir oral contra gripe sintomática confirmada foi de 61% (taxa de risco de 0,39, 95% de intervalo de confiança 0,18-0,85) a 75 mg por dia e 73% (0,27, 0,11-0,67) a 150 mg por dia. Inalado zanamivir 10 mg por dia foi 62% eficaz (0,38, 0,17-0,85).

Profilaxia pós exposição contra a gripe: Dois ensaios relataram que zanamivir confere proteção significativa para as famílias (taxas de risco 0,19 e 0,2) e dois ensaios relatam resultados semelhantes com oseltamivir(0,16 e 0,42).

Tratamento: Houve evidência de benefício em encurtar a duração da doença gripal com zanamivir (taxa de risco 1,24, 95% de intervalo de confiança 1,13-1,36) e para oseltamivir (1,20, 1,06-1,35), caso seja tomada no prazo de 48 horas após o início dos sintomas.

Danos: Os ensaios identificaram apenas um evento adverso grave (neutropenia) e não há acontecimentos neuropsiquiátricos. Oseltamivir induziu náusea (odds ratio 1.79)

As conclusões do estudo foram:

- Inibidores da neuraminidase têm eficácia modesta contra os sintomas da gripe em adultos saudáveis. A evidência é de redução de benefício modesto da doença em cerca de um dia. Desta forma são considerados como opcional para reduzir os sintomas de gripe sazonal.
- Inibidores da neuraminidase não são eficazes para doenças semelhantes à gripe.
- Escassez de bons dados minou descobertas anteriores para a prevenção de complicações da gripe com uso de oseltamivir.
- São necessários ensaios independentes randomizados para resolver incertezas.
- Inibidores da neuraminidase não evitam a, nem são capazes de cessar a excreção viral nasal, de forma que interrompa a disseminação viral em uma pandemia.

Os autores afirmam que o efeito de eficácia do oseltamivir pode ter sido superestimado por problemas no diagnóstico diferencial entre gripe H1N1 e outros tipos de gripe.

*Jefferson et. al. 2014*⁷

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que visa descrever benefícios e malefícios potenciais de oseltamivir no tratamento da gripe em crianças e adultos comparado com placebo.

Os desfechos primários considerados foram: redução dos sintomas; internação hospitalar; complicações e danos. Já os secundários foram recaída após o tratamento; resistência a drogas; excreção viral e mortalidade.

A revisão apresentou as seguintes conclusões conforme desfecho:

Redução dos sintomas: oseltamivir reduziu de 16,7 horas os sintomas da gripe (95% intervalo de confiança de 8,4) para 25,1 horas, $p < 0,001$, em adultos e crianças.

Internações hospitalares: não houve diferença nas internações hospitalares (diferença de risco de 0,15%, 95% intervalo de confiança de 0,91% para 0,78%, $P = 0,84$) independente se adulto ou criança.

Complicações: oseltamivir não teve nenhum efeito significativo no tratamento em adultos para tratar a sinusite, bronquite, e otite média.

Profilaxia: em ensaios de profilaxia, o oseltamivir diminuiu os sintomas da influenza em 55% (taxa de risco 0,45, 95% intervalo de confiança 0,30 a 0,67, $I = 0\%$; diferença de risco 3,05%, 95% intervalo de confiança 1,83% para 3,88%; NNT 33, 95% intervalo de confiança de 26 a 55. Resultado este baseado em apenas um estudo.

Reações adversas: oseltamivir foi associada a um risco aumentado de náusea e vômitos (NNTH 22, 14 a 42) e eventos cardíacos NNTB (148 101 -2509) no tratamento de adultos. Ensaios que estudaram profilaxia, registraram aumento do risco de dores de ; eventos adversos psiquiátricos e eventos renais.

*Fry et. al. 2014*⁸

Estes autores conduziram um ensaio clínico randomizado duplo cego (ECR) que avaliou a eficácia do oseltamivir na redução dos sintomas da gripe H1N1, bem como a excreção viral em pessoas que iniciaram o tratamento dentro de 5 dias do início dos sintomas.

O referido estudo considerou como desfecho a redução de sintomas e redução da excreção do vírus no lavado nasal e avaliou 1190 pacientes tendo obtido os seguintes resultados:

Redução dos sintomas: a duração média dos sintomas foi menor no grupo de oseltamivir (antes ou após 48 horas) (3 dias, IQR 1-5) do que no grupo de placebo (dia 4, 1-6; $p = 0,01$). Mas em pacientes que iniciaram o tratamento antes de 48 horas a redução dos sintomas foi de um dia.

Redução da excreção do vírus: a presença do vírus no lavado nasal reduziu significativamente no 2º, 4º e 7º dia em pacientes que tratados antes de 48 horas. Já em pacientes que iniciou o tratamento após 48 horas a redução ocorreu somente no 2º e 4º dia.

A conclusão apresentada pelos autores foi: pacientes que utilizaram o oseltamivir antes de 48 horas tiveram uma redução de sintomas de 1 dia, comparada com placebo, o mesmo não ocorreu em pacientes tratados após 48 horas. A presença do vírus no lavado nasal foi reduzido no 1º, 4º e 7º dia após o tratamento com oseltamivir antes de 48 horas. Já os tratados após 48 horas essa redução foi no 1º e 4º dia.

Michiels et. al. 2013⁹

Trata-se de uma metanálise cujo objetivo foi avaliar criticamente as evidências coletadas pelas revisões sistemáticas disponíveis no que se refere a vantagens e desvantagens do oseltamivir e zanamivir, em comparação com placebo, na profilaxia e tratamento de gripe sazonal, em indivíduos saudáveis de todas as idades e em situação de risco.

O estudo avaliou a eficácia contra a gripe (comprovada em laboratório) e na sua profilaxia, bem como a eficácia na redução do tempo para o alívio dos sintomas e retorno à atividade normal e eficácia contra as complicações e os eventos adversos dos medicamentos.

A metanálise em questão chegou aos seguintes resultados: em adultos saudáveis, a profilaxia contra a gripe sazonal mostrou uma eficácia significativa de 76% (IC 95% 42-90) para o oseltamivir (grau moderado), correspondente a uma redução do risco absoluto (RRA) de 3,6% (IC 95% 2,0-4,3) e 68% (IC 95% 37-83) para zanamivir com RRA de 4,1%.

Para a profilaxia pós exposição: a eficácia do oseltamivir (GRADE moderado) foi de 81% (95% CI 55-92) com um RRA = 7,0% (IC 95% 4,8-8,0) e 79% (IC 95% 67-87) para zanamivir.

O estudo afirma que resultados agrupados demonstram que o tratamento com oseltamivir e zanamivir aliviam os sintomas de gripe em um dia e que, em crianças, o tratamento com oseltamivir não apresentou um efeito significativo sobre complicações. Já nos idosos, não há estudos que forneçam dados suficientes para assegurar um efeito de oseltamivir em complicações.

A conclusão desta metanálise foi:

- Profilaxia ou tratamento doença do tipo gripal, em adultos saudáveis e crianças, com inibidores de neuraminidase não é recomendado, embora a eficácia tenha sido demonstrada. Isso se deve a combinação de incerteza diagnóstica; risco de resistência estirpe do vírus; efeitos colaterais e custo financeiro não superam os pequenos benefícios.
- Profilaxia em grupos de risco como idosos pode ser considerada em casos individuais, apenas quando a vacinação contra influenza não pode ser feita, é apropriado ou ineficaz (vírus da estirpe incompatibilidade, quando a gripe está circulando na comunidade e quando o contato com uma pessoa infectada não poderia ser evitado por outras medidas).

- Nenhuma evidência disponível que demonstre um benefício para o tratamento em idosos e indivíduos em situação de risco, vacinados ou não, sobre os resultados relevantes, tais como hospitalização e mortalidade.

Registre-se que esta busca sistemática da literatura foi financiada pela organização não governamental NIHDI (Instituto Nacional de Saúde e Seguro de invalidez) na Bélgica. Os autores declaram que foram independentes e que o patrocinador desempenhou um papel no desenho do estudo, mas não teve influência sobre a coleta, análise e interpretação de dados, na elaboração do relatório ou sobre a decisão de enviar o artigo para publicação.

***Meijer et. al. 2015*¹⁰**

Esses autores conduziram uma revisão sistemática recuperando evidências no período de 1961 a 2015 com o intuito de averiguar a influência da infecção pelo vírus da gripe H1N1 durante a gravidez.

O referido estudo chegou a seguinte conclusão: mulheres grávidas são mais frequentemente hospitalizadas e internadas em unidade de cuidados intensivos devido à infecção pelo vírus influenza. Desta forma o tratamento precoce com oseltamivir está associada com um risco reduzido de doença grave (2B).

***Up to date*¹¹**

Trata-se de uma base de dados que traz resumos de evidências destinadas a tomadas de decisão.

O redator parte do princípio que mulheres grávidas são mais susceptíveis a complicações sérias, o que requer em muitos casos, hospitalização em UTI e assume que a quimioprofilaxia com um medicamento antiviral pode ser considerada para as mulheres grávidas, desde que estejam significativamente expostas ao vírus.

Afirma ainda que o tratamento precoce é uma alternativa para profilaxia. Zanamivir pode ser a droga de escolha para a profilaxia em mulheres grávidas (Grau 2C). Aduz ainda que: o tratamento antiviral “Prompt” é indicado para mulheres grávidas e puérperas com influenza confirmada ou suspeita (Grau 1C); tratamento precoce (dentro de dois dias do início dos sintomas) foi associado a um menor risco de admissão à unidade de terapia intensiva e morte, quando comparado com o tratamento iniciado mais tarde.

***Wang K et. al. 2012*¹²**

Trata-se de uma revisão sistemática cujo objetivo foi avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de inibidores da neuraminidase no tratamento e prevenção da gripe em crianças.

Os resultados do referido estudo foram: Em crianças com influenza confirmada por laboratório, o oseltamivir reduziu a duração da doença em 26% (36 horas P <0,001).

Com base em tais resultados os autores concluem que oseltamivir e zanamivir parecem ter benefício modesto na redução da duração da doença em crianças com influenza. No entanto, nossa análise foi limitado pelo pequeno tamanho das amostras e uma incapacidade de reunir dados de diferentes estudos. Além disso, uma vez que só foram incluídos dados de ensaios clínicos publicados, temos que considerar um alto potencial para viés de publicação.

***Jefferson et. al. 2014*¹³**

Esses autores conduziram um estudo que pretendia descrever os potenciais benefícios e malefícios de inibidores da neuraminidase no tratamento da gripe em todas as faixas etárias, revendo todos os relatórios de estudos clínicos e de ensaios clínicos randomizados e não randomizados publicados ou não.

O estudo em questão considerou os seguintes desfechos: redução de sintomas; hospitalização; complicações graves da gripe; pneumonia; bronquite, sinusite e otite média; tendo placebo como comparador.

Os seguintes resultados foram reportados:

Tempo para redução dos sintomas:

Em adultos: oseltamivir reduziu o tempo de duração dos sintomas por 16,8 horas (Intervalo de Confiança IC 95%) de 8,4 para 25,1 horas, $p < 0,0001$) e redução no tempo para o alívio dos primeiros sintomas de 7 a 6,3 dias;

Em crianças asmáticas: não houve efeito.

Em crianças saudáveis: houve redução por uma diferença média de 29 horas, IC 95% de 12 a 47 horas, $P = 0,001$.

Hospitalização:

Em adultos: oseltamivir não teve efeito significativo sobre as hospitalizações diferença de risco (RD) 0,15% (IC 95% 0,78 a 0,91).

Nos ensaios de tratamento de adultos, oseltamivir não reduziu significativamente as complicações classificadas como graves ou aquelas que levaram a suspensão do tratamento (RD 0,07%, IC 95% -0,78 a 0,44).

Em crianças: não houve efeito significativo na profilaxia em crianças.

Complicações graves da gripe:

Em adultos: oseltamivir não reduziu significativamente as complicações classificadas como graves (RD 0,07%, IC 95% 0,78 a 0,44).

Pneumonia

Oseltamivir reduziu pneumonia auto relatada (RD 1,00%, IC 95% 0,22-1,49); número necessário para tratar a beneficiar (NNTB) = (IC 95% 67-451) 100 na população tratada. O efeito não foi significativo nos cinco ensaios que utilizaram uma forma de diagnóstico mais detalhado para pneumonia. Nenhum efeito do tratamento com oseltamivir foi reportado nos casos em que a pneumonia com teve confirmação radiológica; nem em crianças. Não houve efeito significativo da zanamivir em qualquer auto relatado ou pneumonia radiologicamente confirmada.

Na profilaxia, zanamivir reduziu significativamente o risco de auto-relatado, mediada pelo investigador, pneumonia não verificado em adultos (RD 0,32%, IC 95% 0,09-0,41); NNTB = 311 (95% CI 244-1086), mas não o oseltamivir.

Bronquite, sinusite e otite média. Zanamivir reduziu significativamente o risco de bronquite em ensaios de tratamento de adultos (RD 1,80%, IC de 95% 0,65-2,80); NNTB = 56 (36 a 155), mas não o oseltamivir. Em crianças inibidores da neuraminidase não reduziu significativamente o risco de otite média e sinusite .

Danos. Oseltamivir no tratamento de adultos aumentou o risco de náusea (RD 3,66%, IC de 95% 0,90-7,39); número necessário para tratar de dano (NNH) = 28 (95% CI 14-112) e vômitos (RD 4,56%, 95% CI 2,39-7,58); NNTH = 22 (14 a 42).

Houve um efeito dose-resposta sobre eventos psiquiátricos nos dois principais ensaios com oseltamivir a 150 mg (dose padrão) e 300 mg por dia (dose alta) ($p = 0,038$). No tratamento de crianças, oseltamivir induziu vômito (RD 5,34%, IC de 95% 1,75-10,29); NNTH = 19 (95% CI 10-57). Houve uma proporção significativamente menor de crianças em oseltamivir com um aumento de quatro vezes em anticorpos (RR de 0,90, IC de 95% 0,80-1,00, $I(2) = 0\%$).

Em estudos de profilaxia com oseltamivir, eventos adversos psiquiátricos foram aumentados nos períodos dentro e fora do tratamento combinado (RD 1,06%, 95% CI 0,07-2,76); NNTH = (IC 95% 36-1538) 94 na população de tratamento estudo. Oseltamivir aumentou o risco de dores de cabeça durante o tratamento (RD 3,15%, IC 95% 0,88-5,78); NNTH = 32 (95% CI 18 a 115), eventos renais durante o tratamento (RD 0,67%, IC 95% -2,93 a 0,01); NNTH = 150 (NNTH 35 a NNTB > 1000) e náuseas durante o tratamento (RD 4,15%, IC 95% 0,86-9,51); NNTH = 25 (IC 95% 11-116).

Profilaxia. Em ensaios de profilaxia, oseltamivir e zanamivir reduziu o risco de influenza sintomática em alguns doentes (oseltamivir: RD 3,05% (IC 95% 1,83-3,88); NTB = 33 (26 a 55); zanamivir: RD 1,98% (IC 95% 0,98 a 2,54); NTB = 51,40 a 103)) e em famílias (oseltamivir: RD 13,6% (IC 95% 9,52-15,47); NNTB = 7 (6-11); zanamivir: RD CI 14,84% (95% 12,18-16,55); NNTB = 7 (7-9)).

Não houve efeito significativo sobre a influenza assintomática (oseltamivir: RR 1,14 (IC 95% 0,39-3,33); zanamivir: RR 0,97 (IC 95% 0,76-1,24)).

O estudo conclui que:

- Oseltamivir e zanamivir têm efeito limitado sobre os sintomas e não reduzem a hospitalização ou complicações graves da influenza;
- Oseltamivir e zanamivir tem efeitos pequenos, não-específicos sobre a redução do tempo para alívio dos sintomas da gripe em adultos, mas não em crianças asmáticas.
- Usando qualquer um dos fármacos como profilaxia reduz o risco de desenvolvimento de gripe sintomática.
- Ensaios de tratamento com oseltamivir ou zanamivir não resolvem a questão de saber se as complicações da influenza (como a pneumonia) são reduzidas, devido à falta de definições de diagnóstico.
- O uso de oseltamivir aumenta o risco de efeitos adversos, tais como náuseas, vômitos, efeitos psiquiátricos e eventos renais em adultos e vômitos em crianças. A biodisponibilidade mais baixa poderá explicar a menor toxicidade do zanamivir em comparação com o oseltamivir.
- O equilíbrio entre benefícios e danos devem ser considerados na tomada de decisões sobre o uso de ambos os inibidores tanto para a profilaxia ou tratamento da gripe.

4-Conclusões

As evidências recuperadas na ocasião da revisão da nota técnica nº01/2009 desencorajam o uso de inibidores da neuraminidase no tratamento e profilaxia de gripe H1N1 como conduta padrão pelas seguintes razões:

- Inibidores da neuraminidase (IN) não demonstraram eficácia clinicamente significativa em estados gripais similares à gripe H1N1;
- Inibidores da neuraminidase não correspondem à conduta padrão ouro para impedir que o vírus causador da gripe H1N1 se dissemine em casos de surtos epidêmicos uma vez que não evitam, nem são aptos a interromper a excreção viral nasal. Nesses casos outras medidas tais como lavagem de mãos, uso de lenços descartáveis são oportunas.
- A eficácia dos IN é modesta no que se refere à redução de sintomas da gripe em adultos saudáveis; por esta razão seu uso nessas condições é tido como opcional.
- O uso do oseltamivir para a prevenção de complicações da gripe não é recomendado já que há escassez de dados qualificados e algumas incertezas.
- Para fins profiláticos os IN não se mostraram eficazes. Nesses casos a conduta padrão é a vacinação.

Desta forma estas são as evidências de eficácia do tamiflu[®]. No entanto sabemos que a tomada de decisão inclui outras questões tais como custo total do tratamento; balanço de custo-benefício do tratamento; presença de complicações; comorbidades; arsenal terapêutico, dentre outros.

5-Referências

1. ANVISA. Bulário Eletrônico. Bula Tamiflu [Internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp. Acesso em 06/04/2016.
2. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX[®] System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village; 2016. Disponível em <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acesso em 05.04.2016.
3. Oliveira HC, Hueb M. Evidências clínicas do tamiflu[®] para o tratamento da gripe a H1N1(gripe suína). Centro de Informações sobre Medicamentos do Hospitla Universitário Júlio Muller, 2009. Disponível em: [http://www.ebserh.gov.br/documents/17018/604511/Evid%C3%A4ncias+Cl%C3%ADnicas+do+Tamiflu%C2%AE+no+tratamento+da+Gripe+A+H1N1+\(1\).pdf/7e73aba2-8a6a-4319-b81d-fd69665aa531](http://www.ebserh.gov.br/documents/17018/604511/Evid%C3%A4ncias+Cl%C3%ADnicas+do+Tamiflu%C2%AE+no+tratamento+da+Gripe+A+H1N1+(1).pdf/7e73aba2-8a6a-4319-b81d-fd69665aa531). Acesso 05/04/2016.
4. Machado, Alcyone Artioli. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. **J. bras. pneumol.**, São Paulo , v. 35, n. 5, p. 464-469, May 2009.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2013 – 1ª ed., 1ª reimp. – Brasília, 2014.
6. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Dec 8;339:b5106. doi: 10.1136/bmj.b5106. Review. PubMed PMID: 19995812.
7. 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*. 2014 Apr 9;348.
8. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, Azim T, Bresee J, Luby SP, Brooks WA. **Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial**. *Lancet Infect Dis*. 2014 Feb;14(2):109-18.
9. 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*. 2013;8(4).
10. Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, Wensing AM. **Influenza virus infection in pregnancy: a review**. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Aug;94(8):797-819.
11. Denise J Jamieson. Up to date. **Influenza and pregnancy** disponível: <http://www.uptodate.com/contents/influenza-and-pregnancy>. Acesso em 06.04.2016
12. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. **Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only)**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4
13. 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 healthy adults and children**. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr Review. PubMed.

Anexo I- Estratégia de busca

| Data da busca | Base de dados | Descritores | Nº Estudos encontrados | Nº Estudos utilizados |
|---------------|---|---|---|-----------------------|
| 06/04/2016 | PUBMED | ("Oseltamivir" [Mesh]) AND "Influenza A Virus, H1N1 Subtype"[Mesh] | Total: (991) Filtro: Meta-Analysis (03) Filtro: Systematic Reviews (15) Filtro: Randomized Controlled Trial (12) | 04 |
| 06/04/2016 | PUBMED | oseltamivir and pregnancy and influenza (Clinical queries) | 06 metanálise e revisões sistemáticas 109 ensaios clínicos | 02 |
| 06/04/2016 | PUBMED | ((#13) AND #9) AND #5 ((#13) = "Influenza A Virus, H1N1 Subtype"[Mesh] or "H1N1 Virus" or "H1N1 Viruses" OR "Swine Origin Influenza A H1N1 Virus" #9) = "Oseltamivir"[Mesh]OR "GS 4104" OR "GS4071" #5 = "Child" Or "Children" or Pediatric" Or "pediatrics" | Total: (32) Filtro: Meta-Analysis (01) Filtro: Systematic Reviews (02) Filtro: Randomized Controlled Trial (01) | 02 |
| 06/04/2016 | PUBMED | oseltamivir and influenza and prophylaxis | Total: (858) Filtro: Meta-Analysis (18) Filtro: Systematic Reviews (65) Filtro: Randomized Controlled Trial (23) | 01 |
| 06/04/2016 | University of York Centre for Reviews and Dissemination | Oseltamivir and influenza A | 27 | 01 |
| 06/04/2016 | Up to Date | oseltamivir and pregnancy | 01 | 01 |

| Anexo II- Estudos não utilizados | |
|--|---|
| Estudo | Motivos de exclusão |
| Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2015 May 2;385(9979):1729-37. | <ul style="list-style-type: none"> a) Não explica a seleção dos artigos b) Os artigos selecionados foram apenas 09 realizados entre 1997 a 2001. Não explica se esses artigos eram publicados ou não, uma vez que também utilizou estudos não publicado da ROCHE (empresa produtora do medicamento) c) Retirou os estudos em crianças que se sabe que o efeito de oseltamivir é muito modesto d) Não esclarece se a seleção foi realizada por mais de um pesquisador e) Estudo patrocinado pela empresa ROCHE, que inclusive patrocinou uma bolsa salário para a pesquisadora enquanto realizava a pesquisa. |
| Hernán MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. Clin Infect Dis. 2011 Aug 1;53(3):277-9. | <ul style="list-style-type: none"> a) Não explica a seleção dos artigos b) Não esclarece se a seleção foi realizada por mais de um pesquisador c) Avaliou a influência do medicamento nas complicações do trato respiratório, porém, esse não era o desfecho primário avaliado pelos estudos selecionados |
| Yamamoto T, Ihashi M, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kase T, Okabe N, Shimotsuji T. Early therapy with neuraminidase inhibitors for influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. Pediatr Int. 2013 Dec;55(6):714-21. | <ul style="list-style-type: none"> a) Número de amostra pequena (n=70) b) Sem grupo controle c) Os pacientes tomaram oseltamivir + Maoto (Planta medicinal tradicional chinesa), portanto, o resultado achado não pode ser direcionado ao uso de oseltamivir d) Alguns pacientes usaram corticoide o que pode diminuir a imunidade e interferir no resultado. |
| Yang SG, Cao B, Liang LR, Li XL, Xiao YH, Cao ZX, Jia HY, Yu HJ, Xu Z, Gu L, Yang YD, Chen Y, Du WB, Yan XX, Liang ZA, Zhang W, Zhang CL, Chen W, Guo CP, Jiang XL, Yang M, Deng GM, Yu KJ, Hu K, Zou Q, Li LJ, Wang C; National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) | <ul style="list-style-type: none"> a) Ele relata que os pacientes de ambos os grupos tinham doenças coexistentes como doenças cardiovasculares (13,4%), respiratórias (10,6%) e diabetes mellitus (5,9%). A gravidez e o parto foram responsáveis por 7,8% e 2,9% respectivamente. Entretanto, não explica qual era a prevalências dessas doenças em cada grupo, ou seja, os grupos não eram comparáveis, comprometendo toda a pesquisa. |

| | |
|--|--|
| virus. PLoS One. 2012;7(1):e29652. doi: 10.1371/journal.pone.0029652. Epub 2012 Jan 20 | |
|--|--|