

I Encontro Científico de Pesquisas Aplicadas às
Políticas Públicas em Saúde - PesquisaSUS

O USO DE OSELTAMIVIR PARA O TRATAMENTO ANTIVIRAL DA INFLUENZA: UM OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Aline Daiane dos Reis Lima

Erica Tatiane da Silva

Walquiria A. Ferreira de Almeida



1. Contexto

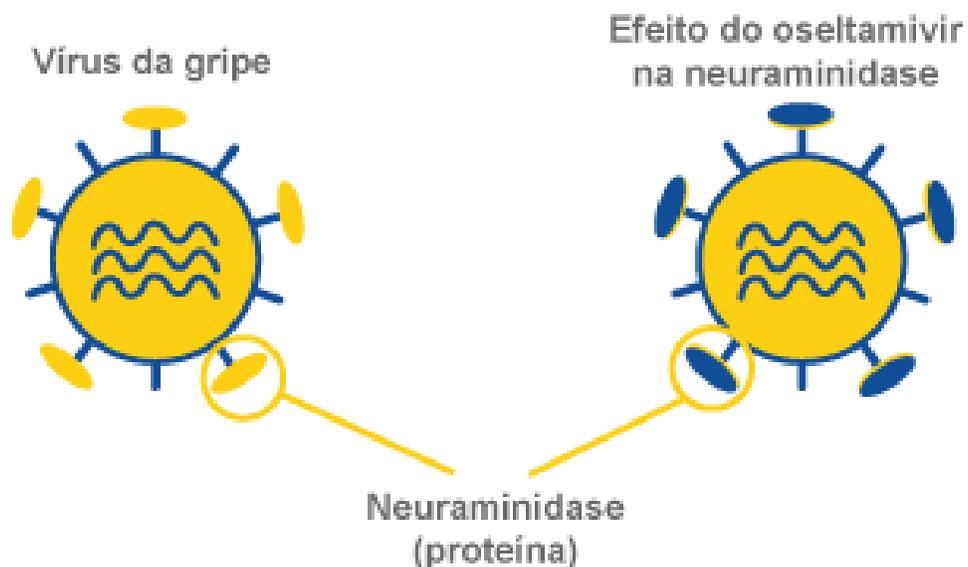
- A influenza (gripe) é uma infecção aguda do sistema respiratório:
 - Sintomas locais e sistêmicos
 - Elevada transmissibilidade e distribuição global
 - Eventos sazonais e pandêmicos
 - Maioria dos casos evolução autolimitada
 - Complicações, hospitalizações e óbitos
 - Repercussões sociais e econômicas ► problema de saúde pública
 - Requer abordagens específicas de vigilância e controle

2. Estratégia PICO(T)

P (população)	Pacientes com infecção por influenza
I (intervenção)	Tratamento antiviral com oseltamivir
C (comparador)	-
O (desfecho)	Alívio de sintomas Complicações (pneumonia, bronquite, otite média e sinusite) Eventos adversos Hospitalização Óbito
T (tipo de estudo)	Revisões Sistemáticas
Pergunta Estruturada	O medicamento antiviral oseltamivir é eficaz e seguro para o tratamento da influenza?

3. Descrição da intervenção avaliada

- É o tratamento antiviral de escolha, contudo, contrapondo-se a evidências sobre seu impacto na redução significativa de complicações e óbitos por influenza, há estudos questionando sua eficácia e segurança.
- O oseltamivir (Tamiflu®) pertence à classe dos inibidores da neuraminidase.



4. Método

O que é um Overview de Revisões Sistemáticas?

É um desenho de estudo proposto pela Colaboração Cochrane concebido para compilar evidências a partir de múltiplas revisões sistemáticas de intervenções em um único documento acessível e utilizável, a fim de sintetizar e integrar as evidências e auxiliar na tomada de decisão em saúde.

(Cochrane Handbook, 2011)

Tabela 2. Procedimentos metodológicos

<p>Estratégia de busca</p>	<p>Pubmed: (("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "influenza, human"[All Fields]) OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "influenzas"[All Fields]) OR "human influencias"[All Fields]) OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR ("influenzas"[All Fields] AND "human"[All Fields])) OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenza"[All Fields]) OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "influenzas"[All Fields]) OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR ("flu"[All Fields] AND "human"[All Fields])) OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "influenza"[All Fields])) OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR ("influenza in humans"[All Fields]) OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR ("influenza"[All Fields] AND "humans"[All Fields]) OR "influenza in humans"[All Fields]) OR ("influenza, human"[MeSH Terms] OR ("influenza"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human influenza"[All Fields] OR "grippe"[All Fields])))) AND (("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields]) OR ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields] OR "gs 4104"[All Fields]) OR ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields]) OR ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields] OR "gs4104"[All Fields]) OR ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields] OR "oseltamivir"[All Fields] OR "gs 4104"[All Fields]) OR ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields] OR "tamiflu"[All Fields]) OR ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields] OR "gs 4071"[All Fields]) OR ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields]) OR ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields] OR "gs4071"[All Fields]) OR ("oseltamivir"[MeSH Terms] OR "oseltamivir"[All Fields] OR "gs 4071"[All Fields])))) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])</p> <p>LILACS: “influenza AND oseltamivir AND systematic review AND meta-analysis”</p> <p>The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Health Evidence: “influenza AND oseltamivir”</p>
-----------------------------------	---

Tabela 2. Procedimentos metodológicos (cont.)

<p>Critérios de inclusão</p>	<p>(i) Revisões sistemáticas com ou sem metanálise que utilizem o oseltamivir como tratamento antiviral da influenza (ii) Sem restrição quanto ao idioma e à data (iii) Desfechos: alívio de sintomas, complicações, eventos adversos, hospitalização e óbito</p>
<p>Critérios de exclusão</p>	<p>Estudos fora do escopo de interesse; outros tipos de delineamentos, metanálises sem revisões sistemáticas</p>
<p>Análise dos dados</p>	<p>Resumo dos resultados da revisão e análises adicionais podem ser realizados para a comparação entre as revisões, tipicamente comparações indiretas de múltiplas intervenções</p>
<p>Avaliação da qualidade dos estudos incluídos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade metodológica: AMSTAR • Qualidade das evidências: GRADE
<p>Referências metodológicas</p>	<p>Cochrane Handbook e PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)</p>

5. Resultados Preliminares

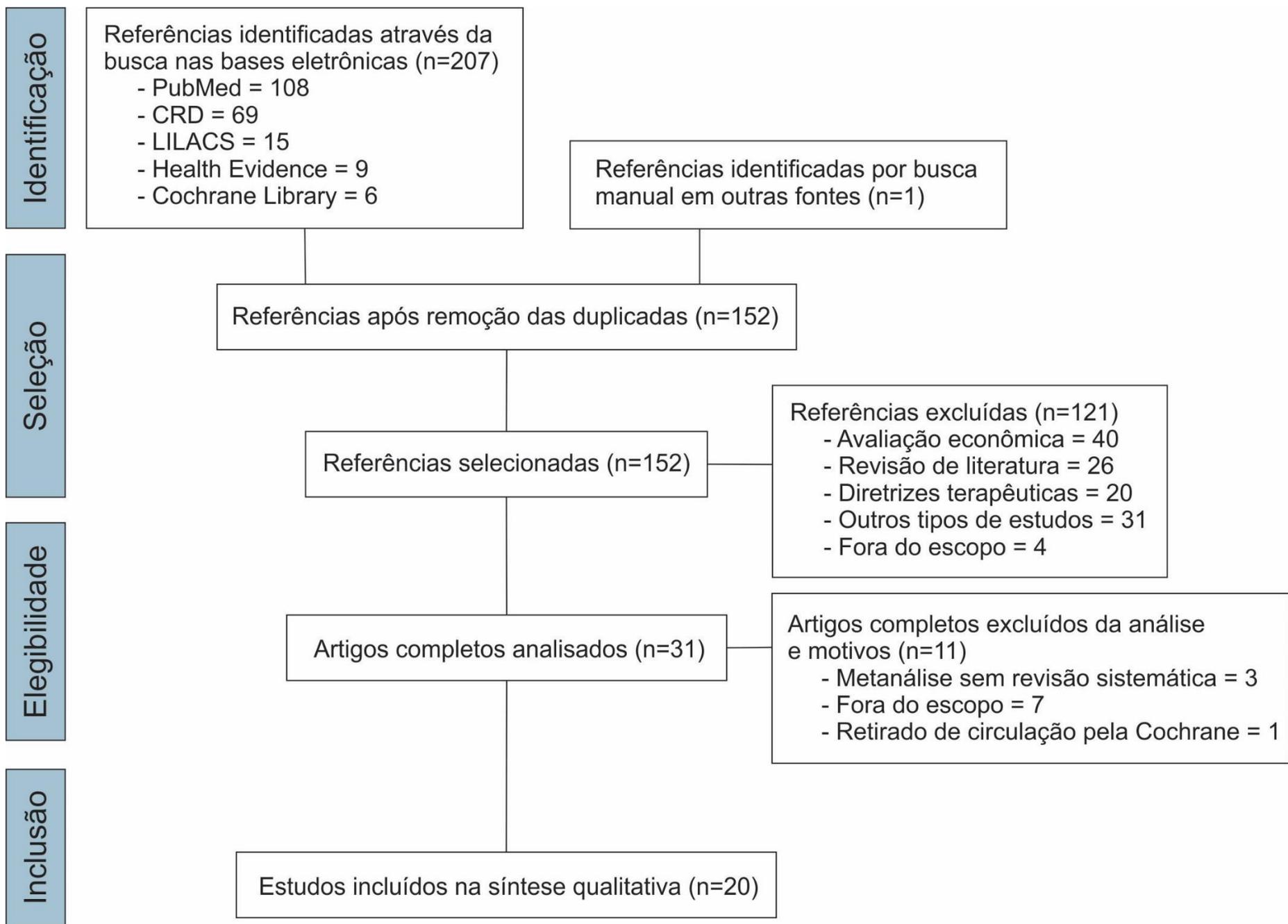


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos

Tabela 3. Lista de estudos excluídos e motivos

REFERÊNCIA	MOTIVO EXCLUSÃO
Meijer et al, 2015	revisão de literatura
Gupta et al, 2015	revisão de literatura
Nguyen-Van-Tam et al, 2015	revisão de literatura
Okoli et al, 2014	fora do escopo
Wang et al, 2014	duplicidade
Bachelet, 2014	editorial
Jefferson e Doshi, 2014	duplicidade
Flannery e Thompson Bastin, 2014	revisão de literatura
Muthuri et al, 2014	estudo observacional retrospectivo
Biondi, 2014	estudo observacional retrospectivo
Jefferson e Doshi, 2014	revisão de literatura
Kmietowicz, 2014	diretrizes terapêuticas
Liu et al, 2014	revisão de literatura
Fielding et al, 2014	fora do escopo
Tao et al, 2013	revisão de literatura
Santesso et al, 2013	resumo de revisão sistemática
Lipsitch e Hernán, 2013	editorial
Enserink, 2013	revisão de literatura
OMS, 2010	diretrizes terapêuticas
Yin et al, 2013	avaliação econômica
Rath et al, 2013	estudo de caso
Kamal et al, 2013	estudo de farmacocinética
Michiels et al, 2013	overview de revisões sistemáticas
López-Medrano et al, 2013	diretrizes terapêuticas
López-Medrano et al, 2013	diretrizes terapêuticas
Pozo et al, 2013	diretrizes terapêuticas
Krumholz et al, 2013	editorial
Aver'ianov et al, 2012	ensaio clínico randomizado
Kudo et al, 2012	estudo de caso
Devnani, 2012	revisão integrativa
Wu et al, 2013	estudo de caso
Gao et al, 2012	estudo observacional retrospectivo
Jefferson et al, 2012	duplicidade
Doshi et al, 2012	revisão de literatura
Rodríguez et al, 2012	diretrizes terapêuticas
Takeuchi et al, 2012	estudo de caso
Grienke et al, 2012	revisão de literatura
Hernán e Lipsitch, 2011	somente metanálise
Thorlund et al, 2011	fora do escopo
Cornejo et al, 2011	estudo de caso
Fiore et al, 2011	diretrizes terapêuticas
Jackson et al, 2011	fora do escopo
Widmer et al, 2010	estudo de farmacocinética e farmacodinâmica
Yu et al, 2010	avaliação econômica
Yates et al, 2010	estudo observacional prospectivo
Mancuso et al, 2010	revisão de literatura
Jagannath et al, 2010	duplicidade
Jefferson et al, 2010	retirado de circulação pela Cochrane
Ulvestad et al, 2010	estudo de caso
Bonneux, 2009	estudo de caso
Khazeni et al, 2009	fora do escopo

REFERÊNCIA	MOTIVO EXCLUSÃO
Cheng et al, 2009	diretrizes terapêuticas
Capozzi, 2009	diretrizes terapêuticas
Jefferson, 2009	fora do escopo
Tappenden et al, 2009	fora do escopo
Fiore et al, 2008	diretrizes terapêuticas
Blumentals e Song, 2007	estudo observacional retrospectivo
Postma et al, 2008	avaliação econômica
NACI, 2007	diretrizes terapêuticas
Fiore et al, 2007	diretrizes terapêuticas
Arabi et al, 2007	revisão de literatura
Matheson et al, 2007	duplicidade
Schönemann et al, 2007	diretrizes terapêuticas
Bettis et al, 2006	resumo de ensaios clínicos randomizados
Halloran et al, 2007	resumo de ensaios clínicos randomizados
Jones e Del Mar, 2006	revisão de literatura
Jefferson et al, 2006	duplicidade
Malmvall, 2006	revisão de literatura
Prescrire In, 2006	revisão de literatura
Büla, 2006	revisão de literatura
Lynd et al, 2005	avaliação econômica
Nordstrom et al, 2005	estudo observacional retrospectivo
NACI, 2005	diretrizes terapêuticas
Fagan e Moeller, 2004	síntese de evidências
Wutzler e al, 2004	diretrizes terapêuticas
Gross, 2004	ensaio clínico randomizado
Brooks et al, 2004	revisão de literatura
Tablan et al, 2004	diretrizes terapêuticas
Liedholm, 2003	somente metanálise
Matheson et al, 2003	duplicidade
Bridges et al, 2002	diretrizes terapêuticas
Pitts, 2002	ensaio clínico randomizado
McGeer, 2002	ensaio clínico randomizado
Nathan et al, 2001	revisão de literatura
Preboth, 2001	diretrizes terapêuticas
Rawlinson, 2001	revisão de literatura
McNicholl e McNicholl, 2001	revisão de literatura
Jefferson et al, 2000	duplicidade
Van Loon et al, 2000	revisão de literatura
Zhao et al, 2014	duplicidade
Jefferson et al, 2014	duplicidade
Jagannath et al, 2014	duplicidade
Flannery e Thompson Bastin, 2014	duplicidade
Jefferson et al, 2014	duplicidade
Ebell et al, 2013	duplicidade
You et al, 2012	avaliação econômica
Hsu et al, 2012	duplicidade
Lavelle et al, 2012	avaliação econômica
Wang et al, 2012	duplicidade
Chen et al, 2011	duplicidade
CADTH, 2010	avaliação econômica
Perloth et al, 2010	avaliação econômica

(...)

Tabela 4. Características dos estudos incluídos

Registro	Autor, ano de publicação	Fonte	Tipo de estudo	n° estudos incluídos	População	Intervenção	Comparador	Desfecho
1	Qiu, 2015	Infectious Diseases	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise	12	Pacientes que foram diagnosticados com influenza	Oseltamivir	Placebo	Duração dos sintomas e febre Hospitalização Reações adversas (náusea, vômito, diarreia, Danos renais e distúrbios neurológicos) Complicações (pneumonia, otite média)
2	Dabson, 2015	Lancet	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise	9	Pacientes com pelo menos 36h de mal estar e febre ($\geq 38^{\circ}\text{c}$, se < 65 anos; $\geq 37,5^{\circ}\text{c}$, se ≥ 65 anos) e que tenham pelo menos 2 sintomas de infecção por influenza (um respiratório: tosse, dor de garganta ou coriza; e um constitutivo: cefaleia, mialgia, sudorese ou calafrios, ou fadiga)	Oseltamivir	Placebo	Alívio dos sintomas Complicações do sistema respiratório Baixo (bronquite, pneumonia) Reações adversas (náusea, vômito, diarreia, distúrbios neurológicos, danos cardíacos) Morte
3	Wang, 2014	JTCM	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise	7	Pacientes maiores de 3 anos hospitalizados com diagnóstico de infecção por influenza	Medicina tradicional chinesa ou medicamento tradicional chinês patenteado	Oseltamivir	Duração do início à negatificação do RNA viral (horas) Duração da febre (horas)
(...) 20	Turner, 2003	HTA UK	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise	11	Pacientes entre 12 e 65 anos com diagnóstico de influenza	Amantadina, oseltamivir e zanamivir	Placebo	Tempo de retorno às atividades habituais Complicações Hospitalização

Tabela 5. Resumo das características gerais encontradas nos estudos incluídos

Ano de publicação	Fontes	Tipo de estudos	Desfechos
<ul style="list-style-type: none"> • 2003 • 2006 • 2009 • 2010 • 2011 • 2012 • 2014 • 2015 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 The Cochrane Library • 4 BMJ • 3 Lancet • 2 HTA UK • 1 Alternative Therapies • 1 Annals of Internal Medicine • 1 Infectious Diseases • 1 Family Practice • 1 Journal of Antimicrobial Chemotherapy • 1 JTCM • 1 PlosOne 	<ul style="list-style-type: none"> • 17 revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com metanálise • 1 revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sem metanálise • 1 revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e quasi-randomizados com metanálise • 1 revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e quasi-randomizados sem metanálise 	<ul style="list-style-type: none"> • Duração dos sintomas e febre • Hospitalização • Complicações (pneumonia, otite média) • Tempo de retorno às atividades habituais • Morte • Duração do início à negatização do RNA viral • Excreção viral • Reações adversas (náusea, vômito, diarreia, danos renais e distúrbios neurológicos)

6. Considerações finais

Este overview fornecerá evidências sobre o efeito do oseltamivir no tratamento antiviral da influenza, as quais se mostram importantes para subsidiar a atualização dos protocolos clínicos na área.

Obrigada!

reislina.aline@gmail.com



"Transportai um punhado de terra todos os dias e fareis uma montanha."

Confúcio