



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM
POLÍTICAS PÚBLICAS EM SAÚDE
ESCOLA FIOCRUZ DE GOVERNO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Daiana Araujo da Silva

USO DO OSELTAMIVIR PARA TRATAMENTO DE INFLUENZA NO
BRASIL: bases normativas e fatores associados

Brasília
2017

Daiana Araujo da Silva

USO DO OSELTAMIVIR PARA TRATAMENTO DE INFLUENZA NO
BRASIL: bases normativas e fatores associados

Dissertação apresentada à Escola Fiocruz de Governo como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Políticas Públicas em Saúde, na linha de pesquisa de Vigilância e Gestão em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Erica Tatiane da Silva

Brasília
2017

Ficha catalográfica

S586u Silva, Daiana Araujo da
 Uso do oseltamivir para o tratamento da influenza no Brasil: bases normativas e fatores associados / Daiana Araujo da Silva. – Brasília : Fiocruz, 2017.
 67 f.

 Orientadora: Erica Tatiane da Silva

 Dissertação (Mestrado em Políticas Públicas em Saúde) – Fundação Oswaldo Cruz. Escola Fiocruz de Governo, 2017.

 1. Oseltamivir. 2. Uso de medicamentos. 3. Indicação de acesso a medicamentos. 4. Influenza Humana. I. Silva, Erica Tatiane da. II. Título.

CDU 615.2

Daiana Araujo da Silva

USO DO OSELTAMIVIR PARA TRATAMENTO DE INFLUENZA NO
BRASIL: bases normativas e fatores associados

Dissertação apresentada à Escola Fiocruz de Governo como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Políticas Públicas em Saúde, na linha de pesquisa de Vigilância e Gestão em Saúde.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Erica Tatiane da Silva. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz Brasília)

Dr.^o Sérgio de Andrade Nishioka. Ministério da Saúde (MS)

Prof.^a Dr.^a Flávia Tavares Silva Elias. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz Brasília)

Prof.^a Dr.^o Henry Maia Peixoto. Universidade de Brasília (UnB)

Dedico este trabalho a todos que colaboraram, mesmo que de forma indireta para a produção deste material, especialmente a meus colegas de trabalho da área técnica de influenza, Ministério da Saúde.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder saúde, sabedoria e discernimento para seguir em frente e ir em busca de novas conquistas.

A minha família, por me acompanhar e compreender nessa trajetória.

A minha orientadora Erica, por me motivar em todos os momentos e insistir para que eu persistisse nessa caminhada; que apesar das dificuldades me mostrou que eu era capaz e conseguiria alcançar meus objetivos. Meu muito obrigada de coração.

E a todos, que me acompanharam nesse processo de aprendizagem e formação, que de certa forma foi difícil de cumprir, pois nem todas as situações que vivenciamos ocorrem como esperamos, mas estes momentos são os que nos fortalecem e nos preparam para a vida.

RESUMO

Introdução: Apesar de ser o medicamento de escolha contra influenza, há controvérsias e discussões atuais quanto à indicação, eficácia, segurança e custo-efetividade do oseltamivir. No Brasil, são escassos os estudos sobre a vigilância da influenza e o tratamento antiviral. **Objetivo:** Investigar as bases normativas e fatores associados ao uso do oseltamivir no tratamento de influenza no Brasil. **Método:** Foi delineada uma pesquisa documental das ações, produção técnica e documentos normativos relacionados ao oseltamivir no cenário brasileiro. O atual Protocolo de Tratamento da Influenza preconizado pelo Ministério da Saúde foi avaliado a partir do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE) II. Para identificação dos fatores associados ao uso do oseltamivir, foi delineado um estudo transversal analítico, tendo como população os casos notificados pela vigilância universal de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), por sua disponibilidade de dados sobre tratamento antiviral. **Resultados:** As bases normativas da incorporação e uso do oseltamivir no Brasil estão alinhadas ao panorama internacional e recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS). O protocolo de tratamento possui fragilidades nos aspectos metodológicos, aplicabilidade e envolvimento de todas as partes interessadas, sendo recomendado seu desenvolvimento como Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A maioria dos casos de SRAG (69,2%) recebeu tratamento com oseltamivir, porém em apenas 26,6% se deu de forma oportuna, sendo menor entre os óbitos por influenza. A não utilização do antiviral foi significativamente mais crítica entre indivíduos de baixa escolaridade – analfabetos (RP: 1,714; IC 95%: 1,498-1,962) e com ensino fundamental (RP: 1,332; IC 95%: 1,203-1,474) – e não brancos (RP: 1,207; IC 95%: 1,130-1,289). O uso do medicamento também foi associado à gestação (RP: 1,625; IC 95%: 1,413-1,869) e infecção por influenza (RP: 1,321; IC 95%: 1,215-1,436). O ano e período de enfrentamento da sazonalidade (março a julho) foram associados a melhores cenários de utilização do oseltamivir, diante da maior circulação de vírus influenza – RP do não tratamento, em relação ao ano de 2013, de 1,683 (IC 95%: 1,518-1,865) para 2014, 2,151 (IC 95%: 1,944-2,381) para 2015 e 1,456 (IC 95%: 1,338-1,584) para 2016, e RP de 1,305 (IC 95%: 1,219-1,396) no período fora da sazonalidade. **Conclusão:** Apesar dos esforços do Ministério da Saúde quanto ao desenvolvimento e disseminação de diretrizes clínicas, com ações alinhadas às recomendações da OMS, permanecem fragilidades no âmbito da vigilância e atenção à saúde quanto ao uso e oportunidade do tratamento da influenza com oseltamivir.

Palavras-chave: Oseltamivir, Influenza Humana, Fatores Epidemiológicos.

ABSTRACT

Introduction: Despite being the most common drug used against influenza, there is controversy regarding oseltamivir's indication, efficacy, safety and cost-effectiveness. In Brazil, the studies about influenza surveillance and antiviral therapies are scarce. **Objective:** To inquire the normative bases and associated factors of oseltamivir treatment for influenza in Brazil. **Method:** The study's outset was to delineate the documentary research of oseltamivir's clinical guidelines, technical papers and normative documents in the Brazilian scenario. The current influenza treatment protocol proposed by the Ministry of Health was evaluated through the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II. To identify the factors associated with the oseltamivir use, a cross-sectional analytic study was defined utilizing the data of notified cases of influenza available in the Global Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Brazil. **Results:** The normative bases of the oseltamivir administration in Brazil are in agreement with the international scenery and the health policy addressed by the World Health Organization (WHO). The treatment protocol has issues regarding methodology, applicability and involvement of the interested parties; consequently, it's recommend that the protocol's development proceed in accordance to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines. Most SARS cases (69,2%) were treated with oseltamivir, although only 26,6% happened at an opportune time, what resulted in lowest death rates. The non-utilization of the antiviral therapy was significantly high among individuals with low levels of schooling–illiterate (PR: 1.714; 95%CI: 1.498-1.962), middle school (PR: 1.332; 95%CI: 1.203-1.474) – and non-white people (PR: 1.207; 95%CI: 1.130-1.289). The medicine utilization was also associated with pregnancy (PR: 1.625; 95%CI: 1.413-1.869) and infection caused by influenza (PR: 1.321; 95%CI: 1.215-1.436). Due to the increasing circulation of the influenza virus, the best year and period associated with the use of the oseltamivir was between March and July – non-treatment PR, in relation to the year of 2013, from 1.683 (95%CI: 1.518-1.865) in 2014; 2.151 (95%CI: 1.944-2.381) in 2015; 1.456 (95%CI: 1.338-1.584) in 2016; and PR of 1.305 (95%CI: 1.219-1.396) in the period outside seasonality. **Conclusion:** In spite of the efforts of the Ministry of Health in relation to the development and dissemination of medical guidelines, with actions alined to the recommendations of WHO, the fragilities in the vigilance scope and attention towards health remains in the administration of oseltamivir in the treatment of influenza.

Palavras-chave: Oseltamivir, Human Influenza, Epidemiologic Factors.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Principais marcos relacionados ao oseltamivir no contexto brasileiro.....19
- FIGURA 2.** Total, por ano, de produções relacionadas ao oseltamivir desenvolvidas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.....21
- FIGURA 3.** Percentuais de adequação do atual Protocolo de Tratamento de Influenza, segundo a ferramenta *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation – AGREE II*.....22
- FIGURA 4.** Uso e oportunidade de tratamento segundo classificação dos casos de síndrome respiratória aguda grave. Brasil, 2013-2016.....24

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Distribuição da frequência e razão de prevalência para a não utilização do oseltamivir em casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (n=92.943), segundo estimativas do modelo simples de regressão de Poisson. Brasil, 2013-2016.....25

TABELA 2. Fatores associados a não utilização do oseltamivir em casos de síndrome respiratória aguda grave, segundo estimativas do modelo múltiplo de regressão de Poisson. Brasil, 2013-2016.....26

LISTA DE SIGLAS

AGREE - *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*

AMIB - Associação de Medicina Intensiva Brasileira

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

DAB - Departamento de Atenção Básica

DAF- Departamento de Assistência Farmacêutica

EAD - Ensino a Distância

EPISUS - Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS

FEBRASGO - Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

GRADE- *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PICOS - Paciente, Intervenção, Comparação, *Outcomes* (desfechos) e *Study design* (desenho de estudo)

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SAS -Secretaria de Atenção à Saúde

SBI - Sociedade Brasileira de Infectologia

SBMFC - Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SG - Síndrome Gripal

SIES - Sistema de Informação de Insumos Estratégicos

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

SUS - Sistema Único de Saúde

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

UFs - Unidades Federadas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3. METODOLOGIA	16
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO	27
6. CONCLUSÃO	33
6.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA.....	33
6.2 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA.....	34
REFERÊNCIAS	35
APÊNDICE A - RELAÇÃO DOS DOCUMENTOS OFICIAIS NORMATIVOS E DE ATO ADMINISTRATIVO E DA PRODUÇÃO TÉCNICA NO ÂMBITO DA SVS/MS ABORDANDO O OSELTAMIVIR	44
ANEXO A - INSTRUMENTO APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION (AGREE) II	57
ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP FIOCRUZ BRASÍLIA	64
ANEXO C - DECLARAÇÃO DE INTERESSE E CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES	67

1. INTRODUÇÃO

A influenza, comumente conhecida como gripe, é uma doença infecciosa viral de distribuição global e alta transmissibilidade, associada a epidemias anuais com dimensão e gravidade variáveis de acordo com a região geográfica, a sazonalidade e as características da cepa viral. Representa uma das maiores preocupações das autoridades sanitárias mundiais, devido à repercussão social e econômica e à elevada capacidade de propagação e difusão, com riscos de ocorrência de grandes epidemias ou até mesmo pandemias.¹⁻⁴

Os agentes etiológicos causadores da influenza são vírus de RNA envelopados da família *Orthomyxoviridae*, os quais possuem dois tipos de glicoproteínas de superfície: hemaglutinina e neuraminidase. Os vírus influenza são subdivididos em três variações antigênicas A, B e C, sendo as duas primeiras de maior relevância clínica entre os seres humanos.^{1,3,5}

A infecção por influenza se caracteriza por início abrupto, com sinais e sintomas de síndrome gripal (SG), como febre, calafrios, mal-estar geral, cefaleia, prostração, tosse, odinofagia, congestão nasal e coriza.^{5,6} Embora na maioria das vezes tenha evolução benigna e autolimitada, pode evoluir para complicações e óbitos, elevando os níveis de hospitalização e morbimortalidade por influenza, especialmente nos casos de indivíduos com doenças crônicas ou com comprometimento imunológico, idosos e crianças menores de dois anos. Entre as principais complicações estão: pneumonias bacterianas e por outros vírus, infecções bacterianas altas (como sinusite e otite), desidratação (principalmente em idosos e crianças), agravamento de doenças crônicas e pneumonia primária por influenza (especialmente em cardiopatas e gestantes). O intenso comprometimento respiratório associado aos quadros graves de influenza é denominado síndrome respiratória aguda grave (SRAG).^{1,5-10}

Estima-se que ela afete 5 a 10% dos adultos e 20 a 30% das crianças, e cause doença grave em 3 a 5 milhões de pacientes no mundo a cada ano.¹¹ A alta carga da doença e frequentes mudanças antigênicas estão associadas a complexos padrões epidemiológicos de disseminação da influenza. Sua importância como questão de saúde pública cresceu após 2009, frente à primeira pandemia do século XXI, causada pelo vírus influenza A(H1N1)pdm09, na qual mais de 190 países notificaram milhares de casos e óbitos pela doença.⁵ No Brasil, a pneumonia e a

influenza permanecem entre as principais causas específicas de mortalidade, particularmente em crianças de até nove anos e em idosos com 60 anos ou mais.¹² Outro agravante são as evidências de forte gradiente social em relação à hospitalização por doenças do aparelho respiratório, com um maior risco entre aqueles com piores condições de vida.¹³

Nesse contexto, o conhecimento epidemiológico e as tecnologias disponíveis para a vigilância, prevenção e controle da influenza estão voltados para limitar sua disseminação e impactos na população, particularmente nos grupos de risco para complicações e óbito pela doença.^{5,7-9} Como principais medidas para evitar complicações por influenza, estão o uso oportuno de antiviral e a vacinação contra influenza sazonal.^{1-3,5}

Desde a pandemia de 2009, tem ganhado destaque o tratamento com inibidores da neuraminidase (glicoproteína de superfície), os quais atuam impedindo a liberação da progênie dos vírus influenza das células infectadas, evitando a infecção de novas células hospedeiras e sua disseminação pelo trato respiratório. Isso se deu especialmente devido à resistência do vírus influenza A(H1N1)pdm09 às adamantases – classe de antivirais de uso predominante para o tratamento da influenza na época.¹⁴

Dentre os inibidores da neuraminidase, o oseltamivir se destaca como o medicamento de escolha para o tratamento da influenza.¹⁵ Como a replicação do vírus influenza no trato respiratório atinge seu pico entre 24 e 72 horas após o início da doença, recomenda-se sua administração prioritariamente neste período. A terapia tardia tem sido indicada para casos graves e grupos de risco para complicações por influenza.¹⁶

Em âmbito nacional, a vigilância da influenza tem como objetivos o monitoramento das cepas dos vírus influenza, avaliação do impacto da vacinação, investigação da morbidade e mortalidade associadas à doença, resposta a situações inusitadas, e produção e disseminação de informações epidemiológicas. Desde de 2000, conta com o monitoramento de casos de SG em unidades sentinelas de influenza, incluindo, a partir de pandemia de Influenza A(H1N1)pdm09, a vigilância universal de casos hospitalizados e óbitos por SRAG.⁵

No que se refere ao tratamento da influenza, o Ministério da Saúde (MS) tem atuado em consonância com as orientações da Organização Mundial de Saúde

(OMS) quanto à manutenção de estoque estratégico e indicação do oseltamivir. Este medicamento foi incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo oferecido de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Sua utilização no Brasil é bastante disseminada junto aos serviços de saúde, encontrando respaldo em sucessivos protocolos de tratamento da influenza do MS.^{5,17}

Contudo, são escassos os estudos voltados à vigilância e ao tratamento da influenza no Brasil. Destacam-se, ainda, as controvérsias e discussões atuais levantadas por estudos internacionais e pela OMS quanto à indicação, eficácia e segurança do oseltamivir, evidenciando a necessidade de estudos adicionais e análise crítica dos protocolos clínicos na área.

Sendo assim, o presente trabalho tem como objeto de investigação o cenário nacional referente às bases normativas e fatores associados ao uso do oseltamivir. Tais evidências são fundamentais para o diagnóstico situacional e análise crítica do contexto brasileiro, fomentando evidências para o fortalecimento dos sistemas de vigilância e atenção à saúde.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar as bases normativas e fatores associados ao uso do oseltamivir no tratamento de influenza no Brasil.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as ações, produção técnica e documentos normativos relacionados ao oseltamivir desenvolvidos pelo Ministério da Saúde.
- Avaliar o rigor metodológico e transparência de elaboração do Protocolo de Tratamento da Influenza preconizado pelo Ministério da Saúde.
- Investigar a associação entre características sociodemográficas, situação de saúde do paciente e aspectos contextuais com o uso e oportunidade do tratamento com oseltamivir.

3. METODOLOGIA

Primeiramente, foi desenvolvida uma pesquisa documental compreendendo a legislação, documentos oficiais normativos e de ato administrativo, e produção técnica relacionados ao oseltamivir no cenário brasileiro. Além da consulta à área técnica da vigilância nacional da influenza, foi realizada busca eletrônica no sítio da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS (SVS/MS), disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs>>, com emprego dos termos “influenza”, “gripe” e “oseltamivir”. Também foram solicitadas informações referentes ao processo de incorporação do oseltamivir, via Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão (e-SIC) – em conformidade com a Lei nº 12.527/2011, a qual regulamenta o direito constitucional de acesso às informações públicas.

A coleta dos dados foi realizada a partir de um instrumento próprio, elaborado em planilha do Microsoft Excel, contendo os seguintes campos: título, ano, natureza (legislação, documentos normativos, documentos de ato administrativo e produção técnica), ementa (geral e relacionada ao oseltamivir) e público-alvo.

Para avaliação do rigor metodológico e transparência de elaboração do Protocolo de Tratamento da Influenza vigente¹⁷ (publicado em 2015 e disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/17/protocoloinfluenza2015-16dez15-isbn.pdf>>) foi utilizado o instrumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE) II (Anexo A), o qual é referência para análise da qualidade de diretrizes pela OMS e principais agências de avaliação de tecnologias em saúde. É composto por 23 itens, organizados em 6 diferentes domínios, a saber: (i) escopo e finalidade; (ii) envolvimento das partes interessadas; (iii) rigor do desenvolvimento; (iv) clareza da apresentação; (v) aplicabilidade; e, (vi) independência editorial.

Cada item foi avaliado por três pesquisadores (DAS, ETS e RTO) de forma independente, a partir de uma escala variando entre 1 (discordância total ou ausência da informação) e 7 (concordância total). Ao final, foi obtido o percentual de adequação da diretriz para cada um dos seis domínios avaliados, considerando a fórmula abaixo relacionada. As pontuações dos seis domínios são independentes e não devem ser agregadas em uma única pontuação de qualidade.¹⁸

$$\frac{\text{Pontuação obtida} - \text{Pontuação mínima}}{\text{Pontuação máxima} - \text{Pontuação mínima}} \times 100$$

Onde:

Pontuação máxima = 7 (concordo totalmente) x nº de itens x 3 avaliadores

Pontuação mínima = 1 (discordo totalmente) x nº de itens x 3 avaliadores

Para identificação dos fatores associados ao uso do oseltamivir, foi delineado um estudo transversal analítico, tendo como população os casos notificados pela vigilância universal de SRAG, com início dos sintomas entre janeiro de 2013 a dezembro de 2016 e com dados sobre tratamento antiviral. Este recorte temporal se deve ao fato de não constar, na ficha de notificação dos anos anteriores, variáveis específicas quanto ao uso e tipo de antiviral e à data de início do tratamento. Da mesma forma, entre os casos de SG notificados em unidades sentinelas, devido à ausência destes campos na respectiva ficha de investigação, não foi possível analisar o uso de oseltamivir.

Foram incluídos os casos de SRAG que atenderam aos critérios adotados pela vigilância da influenza, referente a todo indivíduo hospitalizado com síndrome gripal e que apresente dispneia ou saturação de oxigênio inferior a 95% ou desconforto respiratório, além dos óbitos por SRAG independentemente da hospitalização.

As variáveis de estudo compreenderam características sociodemográficas (idade, sexo, raça autorreferida e nível de escolaridade) e situação de saúde do paciente (presença de comorbidade, gestante, classificação do caso de SRAG segundo confirmação de infecção por influenza e evolução para óbito ou alta hospitalar), além de aspectos contextuais relacionados à região geográfica, zona de residência (urbana ou rural/periurbana), ano e período de intensificação das ações para enfrentamento da sazonalidade (março a julho). Em relação ao antiviral, foi considerado o uso de oseltamivir e a oportunidade de tratamento (tempo transcorrido, em dias, entre o início dos sintomas e a administração do medicamento).

Os dados foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) Influenza Web, sendo disponibilizados pela SVS/MS em 08 de

maio de 2017. A partir disso, procedeu-se com a investigação das inconsistências e adequação dos dados de entrada brutos para um formato apropriado para as análises subsequentes.

Foram realizadas análises de distribuição de frequência e medidas de associação por meio do teste de Qui-quadrado e de modelos de regressão de Poisson simples e múltiplos com estimação de variância robusta – para obtenção da Razão de Prevalência (RP) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para a regressão de Poisson múltipla, foram consideradas as variáveis com $p < 0,20$ na análise bivariada. No modelo final, foram mantidas apenas aquelas que se mantiveram significantes ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas com emprego do programa *IBM SPSS Statistics for Windows 22.0*.

Esta pesquisa foi conduzida de acordo com as Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz Brasília (CAAE: 66751317.40000.8027; Anexo B). A declaração de interesse e contribuições dos autores é apresentada no Anexo C.

4. RESULTADOS

A vigilância de influenza no Brasil existe oficialmente no âmbito do MS desde o ano 2000. A partir de 2009, com a ocorrência da pandemia, foram fortalecidos e ampliados seus eixos de atuação, em parceria com os estados da federação e outras áreas ministeriais.¹⁹

Entre as ações para controle e prevenção da infecção por influenza, o tratamento antiviral, preferencialmente em até 48 horas do início dos sintomas, tem sido preconizado pelo MS, em consonância com recomendações da OMS. O oseltamivir é considerado o tratamento de escolha, sendo oferecido de forma gratuita pelo SUS.¹⁷ A Figura 1 traz os principais marcos no cenário brasileiro, desde o registro deste medicamento pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).



Figura 1. Principais marcos relacionados ao oseltamivir no contexto brasileiro.^{17, 19-37}

Para aquisição e dispensação do medicamento, a SVS/MS, através do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis e Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis, juntamente com o Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/MS), realiza o levantamento e logística anual de quantitativo de tratamentos a ser adquirido, tendo como base o consumo médio apresentado pelos estados no ano anterior.

O medicamento é armazenado no almoxarifado central do MS, em Brasília, e o envio aos Estados acontece mediante solicitações recebidas via Sistema de Informação de Insumos Estratégicos (SIES). Todos os fluxos de autorização e envio são realizados pelo grupo técnico de influenza, com apoio do DAF e Núcleo de Insumos Estratégicos do MS. Compete aos estados e municípios, conforme consumo e avaliação da situação epidemiológica, realizar levantamento do quantitativo de medicamento a ser solicitado ao MS, bem como a organização da distribuição local, de forma estratégica, para que profissionais e pacientes possam ter acesso oportuno ao tratamento.

Também ocorrem, anualmente, ações de preparação para enfrentamento da sazonalidade de influenza, com a colaboração de outras áreas do MS, como a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e o Departamento de Atenção Básica (DAB). Técnicos responsáveis pela vigilância de influenza, com o apoio dos gestores em âmbito nacional e estadual, realizam reuniões e seminários de influenza, videoconferências, divulgação de materiais orientadores, capacitações e sensibilização em relação à organização, disponibilização e uso do medicamento.

O quantitativo e detalhamento dos documentos oficiais normativos e de ato administrativo e da produção técnica no âmbito da SVS/MS relacionados ao oseltamivir são apresentados na Figura 2 e Apêndice A^{5,17,23-25,27,30,32,35,36,38-78} respectivamente. Na pesquisa documental, foram identificados diversos materiais, a saber: planos de contingência para possível pandemia por influenza, protocolos de vigilância, manejo clínico e tratamento, guias de vigilância em saúde, relatórios de vigilância virológica, boletins e informes epidemiológicos, cursos de capacitação à distância e materiais educativos, como panfletos, filipetas e cartazes.

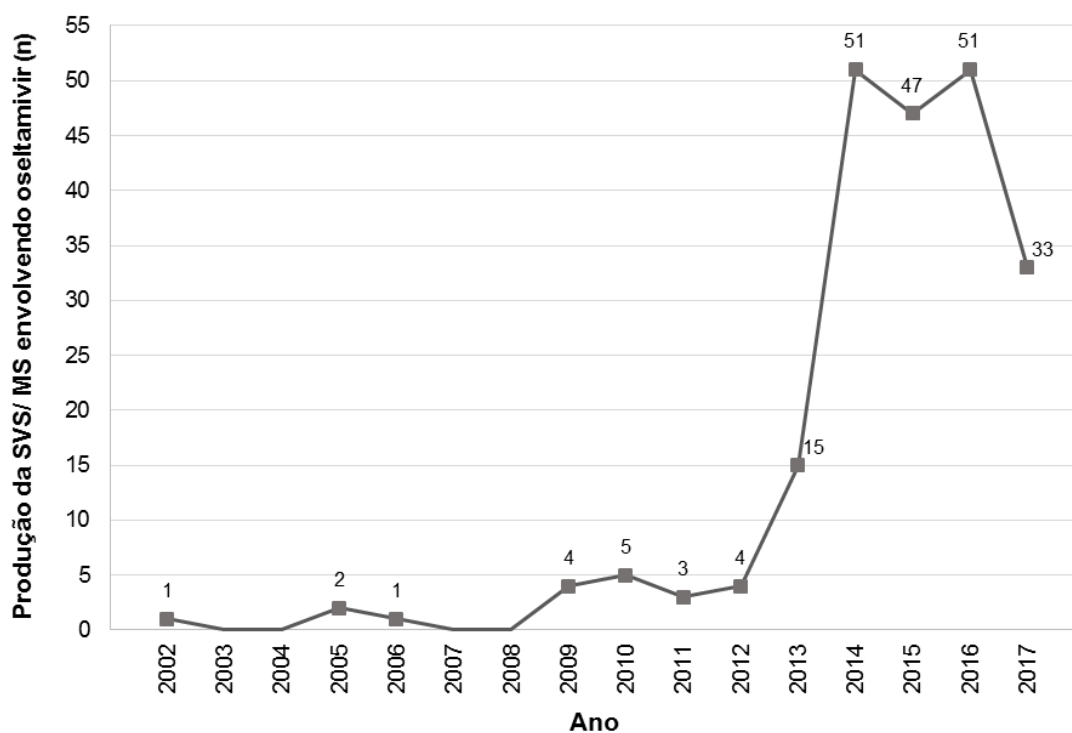


Figura 2. Total, por ano, de produções relacionadas ao oseltamivir desenvolvidas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

O Protocolo de Tratamento de Influenza do MS do Brasil (2015)¹⁷ preconiza o uso do oseltamivir nos casos de SG com fatores de risco para complicação por influenza, independentemente da confirmação laboratorial ou da situação vacinal. Todos os pacientes com SRAG também devem receber o tratamento antiviral o mais precoce possível. A quimioprofilaxia é recomendada em grupos de risco e contextos específicos, para indivíduos não vacinados ou vacinados há menos de duas semanas. A Figura 3 mostra o resultado da avaliação do atual Protocolo de Tratamento da Influenza segundo o instrumento AGREE II.



Figura 3. Percentuais de adequação do atual Protocolo de Tratamento de Influenza, segundo a ferramenta *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation – AGREE II*.

O domínio clareza da apresentação teve melhor pontuação de qualidade, de acordo com os critérios do AGREE II. De forma geral, o protocolo traz recomendações específicas e sem ambiguidade, incluindo também outras opções de abordagem no manejo clínico da infecção por influenza, além de destacar as recomendações-chave por meio de quadros, trechos com realce em itálico ou negrito e algoritmo de classificação de risco e manejo do paciente.

Outro domínio bem avaliado foi o de escopo e finalidade, quanto à definição dos objetivos da diretriz e da população-alvo. Contudo, tais informações estão de forma dispersa ao longo do texto e não estruturadas segundo os critérios de população, intervenção/comparação, desfechos ou benefícios esperados.

Em relação ao envolvimento das partes interessadas, destacam-se dois pontos fracos: a falta de envolvimento de todos os grupos profissionais interessados e a não consideração de experiências, preferências ou valores dos pacientes.

É reportada a participação da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), a Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade (SBMFC) e a Federação Brasileira

de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Contudo, não há detalhamento dos nomes dos participantes do desenvolvimento do protocolo e seus respectivos papéis, apenas informações gerais nos campos de organização, produção e equipe editorial da folha de rosto com ficha catalográfica. Além disso, não houve uma declaração explícita de que o MS não influenciou o conteúdo da diretriz, nem quanto aos possíveis conflitos de interesse dos membros da equipe participante, afetando também o julgamento do domínio de independência editorial.

O domínio aplicabilidade se mostrou comprometido em função do não levantamento de fatores facilitadores e barreiras para implantação das diretrizes, informações quanto aos custos decorrentes da aplicação das recomendações e critérios para o monitoramento do uso da diretriz. Embora não sejam apontadas as estratégias para disseminação/implementação da diretriz, é referenciado o guia de Guia de Vigilância Epidemiológica, além de serem desenvolvidas pelo MS ações de sensibilização e capacitação profissional (como materiais educativos e cursos EAD).

Destaca-se que o domínio referente ao rigor do desenvolvimento foi o que apresentou maiores fragilidades. Apesar de citadas evidências de estudos internacionais e recomendações da OMS, não são apresentados métodos sistemáticos para a busca e seleção de evidências, o processo para coleta e síntese das evidências, os métodos para a formulação das recomendações, com uma relação explícita com as evidências que lhe deram suporte, a realização de revisão externa por *experts* antes da publicação do protocolo e a declaração sobre o procedimento para a atualização da diretriz.

Quanto à investigação dos fatores associados ao uso do oseltamivir no contexto brasileiro, dos 127.727 casos notificados pela Vigilância Universal de SRAG, 92.943 (72,8%) contemplaram os critérios de inclusão no estudo, dos quais 17,9% apresentaram infecção confirmada por influenza (n=16.605).

A Figura 4 mostra que, em consonância com as recomendações do Protocolo de Tratamento da Influenza, 69,2% (n=64.321) dos casos de SRAG foram tratados com oseltamivir, com destaque para os casos de influenza. Contudo, apenas 26,6% (n=24.691) dos casos de SRAG iniciaram uso do oseltamivir em até 2 dias após início dos sintomas. O tratamento de forma oportuna ($p < 0,0001$) foi menor entre os óbitos por influenza (28,2%), quando comparados aos casos com a infecção e que evoluíram para alta hospitalar (36,9%).

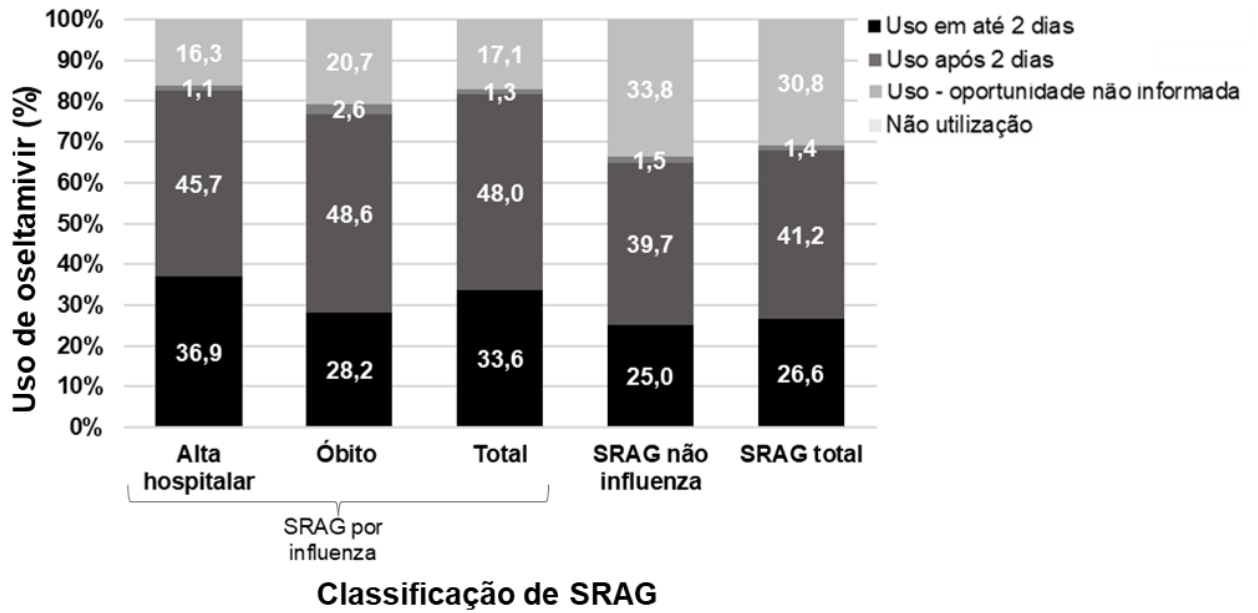


Figura 4. Uso e oportunidade de tratamento segundo classificação dos casos de síndrome respiratória aguda grave. Brasil, 2013-2016.

O uso de oseltamivir foi associado a características sociodemográficas e de saúde do paciente e a aspectos contextuais, no que se refere à idade, sexo, raça autorreferida, escolaridade, gestação, presença de comorbidade, infecção por influenza, região geográfica, ano e período de sazonalidade (Tabela 1).

Conforme evidenciado no modelo múltiplo (Tabela 2), a não utilização do antiviral foi mais crítica entre indivíduos de baixa escolaridade (analfabetos e com ensino fundamental) e não brancos. Gestantes e casos de SRAG por influenza fizeram maior uso do medicamento. Houve associação significativa com o ano e enfrentamento do período de sazonalidade, com melhores cenários de utilização do oseltamivir em ocasiões de maior circulação de vírus influenza. Vale acrescentar que não houve diferença no tratamento antiviral entre os casos de infecção por Influenza A(H1N1)pdm09 e àqueles por outros tipos de vírus influenza (RP: 1,324; IC 95%: 0,906-1,936; $p=0,147$).

Tabela 1 - Distribuição da frequência e razão de prevalência para a não utilização do oseltamivir em casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (n=92.943), segundo estimativas do modelo simples de regressão de Poisson. Brasil, 2013-2016.

	Frequência (% válidos)	Uso de oseltamivir n (%)	RP não ajustada (IC95%)*	Valor de p
Características sociodemográficas				
Idade				
60 anos ou mais	15.691 (16,9)	11.645 (74,2)	1	
Até 4 anos	38.134 (41,0)	22.074 (57,9)	1,633 (1,587-1,681)	<0,0001
5 a 19 anos	8.687 (9,3)	5.976 (68,8)	1,210 (1,162-1,261)	<0,0001
20 a 59 anos	30.431 (32,7)	24.626 (80,9)	0,740 (0,714-0,766)	<0,0001
Sexo				
Feminino	46.018 (49,5)	32.662 (71,0)	1	
Masculino	46.925 (50,5)	31.659 (67,5)	1,121 (1,099-1,143)	<0,0001
Raça auto referida				
Branca	52.791 (68,1)	38.075 (72,1)	1	
Não branca	24.724 (31,9)	15.494 (62,7)	1,339 (1,311-1,368)	<0,0001
Nível de escolaridade				
Ensino Superior	4.151 (14,7)	3.445 (83,0)	1	
Ensino Médio	9.563 (33,9)	7.770 (81,3)	1,102 (1,019-1,193)	0,016
Ensino Fundamental	13.010 (46,2)	9.472 (72,8)	1,599 (1,487-1,720)	<0,0001
Analfabeto	1.462 (5,2)	953 (65,2)	2,047 (1,858-2,256)	<0,0001
Situação de saúde				
Comorbidade				
Sim	31.934 (34,4)	22.648 (70,9)	1	
Não	61.009 (65,6)	41.673 (68,3)	1,090 (1,068-1,113)	<0,0001
Gestante				
Sim	2.347 (8,7)	2.048 (87,3)	1	
Não	24.577 (91,3)	19.376 (78,8)	1,661 (1,490-1,852)	<0,0001
Infecção por influenza				
Sim	16.605 (17,9)	13.762 (82,9)	1	
Não	76.338 (82,1)	50.559 (66,2)	1,972 (1,905-2,042)	<0,0001
Aspectos contextuais				
Região geográfica				
Sudeste	45.534 (49,0)	36.861 (81,0)	1	
Sul	29.972 (32,2)	17.738 (59,2)	2,143 (2,094-2,194)	<0,0001
Nordeste	7.980 (8,6)	2.970 (37,2)	3,296 (3,214-3,381)	<0,0001
Norte	3.175 (3,4)	1.940 (61,1)	2,042 (1,947-2,142)	<0,0001
Centro-oeste	6.276 (6,8)	4.809 (76,6)	1,227 (1,169-1,288)	<0,0001
Zona de residência				
Urbana	85.718 (95,1)	59.516 (69,4)	1	
Rural/periurbana	4.383 (4,9)	3.092 (70,5)	0,964 (0,919-1,010)	0,121
Ano				
2013	26.361 (28,4)	20.371 (77,3)	1	
2014	14.594 (15,7)	8.643 (59,2)	1,795 (1,742-1,848)	<0,0001
2015	11.130 (12,0)	5.134 (46,1)	2,371 (2,305-2,438)	<0,0001
2016	40.858 (44,0)	30.173 (73,8)	1,151 (1,120-1,183)	<0,0001
Sazonalidade				
Sim	67.371 (72,5)	49.459 (73,4)	1	
Não	25.572 (27,5)	14.862 (58,1)	1,575 (1,545-1,606)	<0,0001

IC95%: intervalo de 95% de confiança; RP: razão de prevalência

*RP considerando o não tratamento antiviral

Tabela 2 - Fatores associados a não utilização do oseltamivir em casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave, segundo estimativas do modelo múltiplo de regressão de Poisson. Brasil, 2013-2016.

	Variável	RP ajustada*	IC95%*	Valor de p
Características sociodemográficas	Raça autorreferida			
	Branca	1		
	Não branca	1,207	1,130-1,289	<0,0001
	Nível de escolaridade			
	Ensino Superior	1		
	Ensino Médio	0,996	0,892-1,111	0,941
	Ensino Fundamental	1,332	1,203-1,474	<0,0001
	Analfabeto	1,714	1,498-1,962	<0,0001
Situação de saúde	Gestante			
	Sim	1		
	Não	1,625	1,413-1,869	<0,0001
	Infecção por influenza			
	Sim	1		
	Não	1,321	1,215-1,436	<0,0001
Aspectos contextuais	Ano			
	2013	1		
	2014	1,683	1,518-1,865	<0,0001
	2015	2,151	1,944-2,381	<0,0001
	2016	1,456	1,338-1,584	<0,0001
	Sazonalidade			
	Sim	1		
	Não	1,305	1,219-1,396	<0,0001

RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de 95% de confiança

*RP considerando o não tratamento antiviral

5. DISCUSSÃO

O presente trabalho é o primeiro a fornecer um panorama englobando as bases normativas e os fatores individuais e contextuais associados ao uso do oseltamivir no Brasil. Essa análise conjunta evidenciou que, apesar dos esforços do MS quanto ao desenvolvimento e disseminação de diretrizes clínicas e ações alinhadas às recomendações da OMS, permanecem fragilidades no âmbito da vigilância e atenção à saúde.

A análise das ações e produção sobre o oseltamivir desenvolvidas pela SVS revelou que o MS tem atuado em consonância com recomendações internacionais – conforme os consecutivos guias, planos e protocolos de vigilância e manejo clínico da influenza – e o cenário epidemiológico vigente – refletido nos inúmeros informes e boletins epidemiológicos. Desde 2013, o Grupo Técnico de Influenza do MS vem realizando o monitoramento semanal do uso e oportunidade do tratamento antiviral entre os óbitos por influenza, o que justifica o aumento brusco da produção relacionada ao oseltamivir a partir deste ano.

Foi possível identificar três principais estratégias para a prevenção e controle da influenza: a educação e sensibilização dos profissionais da saúde e população em geral quanto à adoção de medidas de etiqueta respiratória, a vacinação contra influenza e o tratamento antiviral. Além da importância de medidas gerais de prevenção e etiqueta respiratória, a vacina mostra-se como uma das intervenções mais efetivas para a prevenção da influenza e de suas complicações.⁷⁹ Inclusive, o próprio Protocolo de Tratamento da Influenza reconhece que esta é a principal maneira de se prevenir contra a doença, devendo ocorrer de forma anual.¹⁷

Em 2005, o Brasil passou a manter estoque estratégico de oseltamivir, conforme recomendações da OMS para enfrentamento de uma possível pandemia, como parte do Plano de Preparação Brasileiro para o Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza. Na ocasião, devido à inexistência de vacina efetiva e frente à crescente resistência viral aos tratamentos disponíveis, a preocupação com uma possível pandemia de influenza A(H5N1) levou diversos países, incluindo o Brasil, a desenvolverem planos de preparação para enfrentamento de uma pandemia de influenza e a manterem estoque estratégico do medicamento.^{23,24,80-83}

Desde 2009, o oseltamivir tem sido o tratamento de escolha para casos de SRAG e SG com condições e fatores de risco, com revisão e atualização periódicas

do Protocolo de Tratamento de Influenza. Apesar da relevância do protocolo atual, o mesmo apresenta fragilidades no que concerne aos aspectos metodológicos, aplicabilidade e participantes de sua elaboração. Nesse sentido, este material está passando por um processo de discussão e articulações no MS para sua constituição conforme as diretrizes metodológicas para elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

A inclusão do oseltamivir na lista de medicamentos complementares da OMS, em 2017, reforça essa necessidade de análise crítica e adequação das recomendações de diretrizes clínicas na área.⁸⁰ Contrapondo-se a evidências sobre o impacto do oseltamivir na redução significativa de complicações e óbitos por influenza, estudos recentes questionam sua eficácia e segurança. Tais controvérsias permeiam aspectos como conflitos de interesse e heterogeneidade clínico-metodológica entre os estudos, por exemplo, quanto a características da população, oportunidade, dose e duração do tratamento.^{81,84,85}

Portanto, o desenvolvimento de um PCDT na área possibilitará avanços quanto à transparência e rigor metodológico, tendo em vista a eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade do uso do oseltamivir. A elaboração de um PCDT envolve diversas etapas, iniciando pela definição do tema e delimitação do escopo, seguida por: definição das perguntas PICOS – acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação, *Outcomes* (desfechos) e *Study design* (desenho de estudo) –; construção da estratégia de busca; seleção dos estudos identificados; avaliação da qualidade dos estudos selecionados; avaliação da qualidade das evidências para cada pergunta PICOS; elaboração e graduação de recomendações de acordo com o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*); redação do texto das diretrizes; submissão à revisão externa ou consulta pública; revisão, redação e publicação da versão final; difusão, disseminação e implementação das diretrizes; monitoramento e avaliação da implementação; e, atualização periódica.^{86,87}

No entanto, embora a elaboração de PCDT esteja crescendo nas últimas duas décadas, a disponibilização de um protocolo e seu desenvolvimento com base em evidências científicas não é o suficiente para sua aplicação nos serviços de saúde. Faz-se necessária a divulgação e monitoramento de sua implementação, visando à melhoria da qualidade do cuidado. Um dos principais obstáculos para a

implementação de diretrizes, é a não adesão dos profissionais de saúde, como em casos de relutância por parte dos médicos em mudar suas condutas clínicas.⁸⁸

No cenário brasileiro, a maioria dos casos de SRAG (69,2%) recebeu tratamento com oseltamivir, contudo o uso se deu de forma oportuna em apenas 26,6%. Há evidências de que, quando utilizado em até dois dias do início dos sintomas, o oseltamivir, apresenta benefícios na redução da duração dos sintomas da doença, de suas complicações e óbitos.⁸⁹⁻⁹¹

A demora para o início do tratamento com oseltamivir após manifestação dos primeiros sintomas tem sido relacionada ao maior risco de hospitalização, internação em UTI e morte.⁹¹ As revisões sistemáticas de Qiu⁸⁹ e Dobson⁹⁰ apontam o uso precoce do medicamento como um fator de proteção para o aumento da sobrevivência de pacientes hospitalizados e menor ocorrência de óbito.

No Brasil, Cerbino et al. realizaram um estudo sobre a pandemia de influenza de 2009, na cidade do Rio de Janeiro, analisando o impacto do uso do oseltamivir em 426 pacientes internados pela doença. Houve uma redução de 60% no risco de óbito entre os pacientes que utilizaram o medicamento até o quarto dia do início dos sintomas.⁹² Lenzi et al., em uma investigação sobre os fatores associados ao óbito por influenza A(H1N1)pdm09 na ocasião da pandemia no Brasil, encontraram que a maior parte dos óbitos foram relacionados a pacientes com fatores de risco para complicação por influenza ou que foram tratados após 48 horas do início dos sintomas.¹⁰

A oportunidade tardia de utilização do medicamento aponta para a necessidade do fortalecimento da atenção à saúde e assistência farmacêutica, de forma articulada à vigilância da influenza. É fundamental uma melhor organização dos fluxos e adoção de estratégias junto aos profissionais de saúde, desde informações epidemiológicas quanto à circulação do vírus influenza, ao protocolo preconizado e disponibilização do medicamento na rede.

Deficiências quanto ao tratamento antiviral de casos com fator de risco para complicação por influenza, como nos casos de crianças menores de cinco anos, adultos a partir de 60 anos, gestantes e indivíduos com comorbidades, aponta um cenário ainda mais preocupante: a falta de uso oportuno entre os casos de SG, conforme recomendado pelo protocolo de tratamento, visando evitar sua evolução para SRAG.

Neste contexto, o profissional de saúde da atenção básica tem um papel central no acolhimento e correto manejo dos pacientes, incluindo a prescrição do antiviral, quando indicado. Outro importante fator que pode comprometer a oportunidade de tratamento é o tempo entre início de sintomas e a procura dos serviços de saúde pelos pacientes, seja por subestimar a doença ou por dificuldades no acesso aos serviços de saúde. Além disso, melhorar a comunicação entre prescritores e usuários pode ajudar a aliviar as preocupações dos pacientes.⁹³

Entre as limitações do estudo estão àquelas inerentes ao uso de dados secundários, especialmente no que se refere à qualidade e completude dos dados. Além disso, pelos dados disponíveis, não foi possível avaliar aspectos relacionados à aplicação do protocolo e acesso dos usuários ao tratamento. Alguns fatores podem influenciar positivamente no acesso do usuário ao medicamento, como serviços de saúde próximos ao local de residência, incluindo unidades de atenção básica à saúde e farmácias.⁹⁴ Também tem sido apontada associação com a condição socioeconômica, necessidades individuais de saúde, acesso à informação, qualidade do atendimento, além de barreiras impostas no próprio serviço e o vínculo com os profissionais de saúde.^{95,96}

Em uma investigação de casos de SRAG realizada por trainandos do Programa de Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS (EPISUS/MS), no estado de Santa Catarina, em 2012, foi destacada a necessidade de treinamento dos profissionais que atuam na assistência quanto ao correto manejo clínico de pacientes com SG e SRAG. Houve um longo itinerário terapêutico percorrido pelos pacientes desde o início dos sintomas até a internação, levando ao uso tardio do oseltamivir.⁹⁷

Quanto aos fatores associados a não utilização do oseltamivir em casos SRAG, os resultados apontaram cenários mais críticos de não utilização do antiviral em indivíduos de baixa escolaridade e entre os não brancos. Isto é reflexo do impacto das desigualdades sociais nas iniquidades em saúde e no acesso e utilização dos serviços, ainda vivenciadas pela população brasileira.^{98,99}

Fietjé et al., em um estudo realizado na Holanda em 2009, durante a pandemia de influenza, encontraram maior uso de oseltamivir entre pacientes com ensino superior, sugerindo que eles eram mais informados quanto aos benefícios do medicamento e empoderados para solicitar prescrição médica, quando comparados àqueles de nível de educação inferior.⁹³

Por outro lado, o tratamento antiviral entre mulheres gestantes foi considerado um fator predisponente para indicação ao uso de oseltamivir, as quais estão incluídas entre os grupos elegíveis para tratamento. Tal associação pode ser reflexo do grande número de casos e óbitos ocorridos nessa população em 2009 e 2010, com 3.301 casos de SRAG e 227 óbitos por Influenza A(H1N1)pdm09.¹⁰⁰ O estudo de Silva, compreendendo desfechos relacionados a gestações expostas ao vírus influenza A(H1N1)pdm09 e ao oseltamivir, no Rio Grande do Sul, durante a pandemia de 2009, encontrou que o tratamento antiviral reduziu significativamente desfechos materno-fetais graves, sem gerar maiores preocupações em relação à ocorrência de efeitos adversos.¹⁰¹

Na avaliação de aspectos contextuais, o período de não sazonalidade e os anos de 2014 e 2015 tiveram piores cenários quanto a não utilização do oseltamivir em casos de SRAG, os quais correspondem a épocas de menor circulação de vírus influenza. A sazonalidade de influenza pode variar em número de casos a cada ano, levando à alteração do cenário epidemiológico e, conseqüentemente, a uma série de ações de fortalecimento e sensibilização da rede de vigilância e atenção à saúde, principalmente em períodos de maior circulação de influenza.^{50,62,65,71} Tais achados demonstram, portanto, a importância do monitoramento e disseminação de informações epidemiológicas para conhecimento da circulação de influenza, com intensificação das ações desenvolvidas pelo MS e vigilâncias estaduais no período de preparação para enfrentamento da sazonalidade da doença.

No presente estudo, apesar da presença de infecção confirmada por influenza ser fator predisponente para uso do oseltamivir, destaca-se a grande proporção de casos de SRAG sem a doença que receberam tratamento antiviral. A discussão quanto ao uso de oseltamivir em casos de SG com fator de risco para complicação e SRAG, independentemente da confirmação laboratorial, tem sido levantada por diferentes pesquisadores e estudos, especialmente diante dos riscos de resistência viral, efeitos adversos e custo-efetividade.^{86,90,102}

O efeito do oseltamivir é proporcional à precisão e à velocidade de confirmação do diagnóstico de infecção por influenza.²⁹ Para sua prescrição de forma empírica, deve-se buscar apoio em informações complementares, como a avaliação da sazonalidade e ocorrência de surtos na localidade. Os profissionais devem realizar uma avaliação criteriosa dos sinais e sintomas clínicos, seguindo a definição de caso

estabelecida e outros atributos que possam trazer maior segurança para a indicação ao tratamento. Outra alternativa seriam os testes rápidos, porém nem sempre estão disponíveis, além de apresentarem fragilidades quanto ao seu custo-efetividade, em decorrência dos resultados falsos positivos.^{29,103}

Os achados encontrados reforçam a importância de ações de capacitação e sensibilização dos profissionais da vigilância e atenção à saúde, em relação à prevenção, vigilância e manejo clínico da influenza, além do envolvimento da população em geral quanto à prevenção da doença e busca dos serviços de saúde.

6. CONCLUSÃO

As bases normativas relacionadas à incorporação e uso do oseltamivir para tratamento da influenza no Brasil estão alinhadas ao panorama internacional e às recomendações da OMS, contando com a participação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, e Secretaria de Atenção à Saúde.

O oseltamivir é oferecido de forma gratuita pelo SUS, conforme indicações do Protocolo de Tratamento da Influenza do Ministério da Saúde. O protocolo atual apresenta fragilidades quanto aos aspectos metodológicos, aplicabilidade e envolvimento das partes interessadas em sua elaboração. É recomendado seu desenvolvimento na forma de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

A maioria dos casos de SRAG (69,2%) recebeu tratamento com oseltamivir. O uso oportuno em até 48 horas após início dos sintomas se deu em apenas 26,6% dos casos, sendo menor entre os óbitos por influenza.

A não utilização do antiviral foi mais crítica entre indivíduos de baixa escolaridade e não brancos. Gestantes e casos de SRAG por influenza fizeram maior uso do medicamento. Para aspectos contextuais, o ano e enfrentamento da sazonalidade foram associados aos melhores cenários de utilização do oseltamivir, em períodos de maior intensidade de circulação de vírus influenza.

6.1. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

Os resultados evidenciam as fortalezas e desafios relacionados ao tratamento da influenza no Brasil. A oportunidade tardia de utilização do oseltamivir sinaliza a necessidade de fortalecimento da atenção à saúde e assistência farmacêutica, de forma integrada à vigilância da influenza. É fundamental a adoção de estratégias junto aos profissionais de saúde e à população em geral, incluindo capacitação, sensibilização e informações quanto à doença, à circulação do vírus influenza, ao protocolo de tratamento e à disponibilização do medicamento na rede.

Destaca-se, também, a relevância do desenvolvimento de PCDT na área, levando em consideração as evidências de revisões sistemáticas sobre eficácia, segurança e custo-efetividade do uso do oseltamivir.

6.2. IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

Recomenda-se o desenvolvimento de estudos sobre a efetividade do tratamento com oseltamivir no Brasil, tanto no âmbito dos dados fomentados pela vigilância da influenza (no caso, voltados aos casos de SRAG, para os quais os dados sobre tratamento antiviral estão disponíveis), quanto por meio de estudos primários (especialmente em pacientes com SG e submetidos à quimioprofilaxia), além de avaliações econômicas no contexto do SUS.

REFERÊNCIAS

1. Ng S, Gordon A. Influenza Burden and Transmission in the Tropics. *Curr Epidemiol Rep.* 2015;2(2):89-100.
2. Treanor JJ. Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia, PA, USA: Churchill Livingstone; 2010:2265-88.
3. Smith DJ, Lapedes AS, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Fouchier RA. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science.* 2004 Jul 16;305(5682):371-6.
4. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine.* 1999;17:S3-10.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Capacitação sobre Influenza para Profissionais de Vigilância em Saúde.* Brasília, 2013.
6. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(11):718-25.
7. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12:1085–1094
8. Ison MG, Lee N. Influenza 2010-2011: lessons from the 2009 pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2010 Nov;77(11):812-20.
9. Lagacé-Wiens PR, Rubinstein E, Gumel A. Influenza epidemiology – past, present, and future. *Crit Care Med.* 2010;38(4 Suppl):e1-9.
10. Lenzi L, et al. Influenza pandêmica A (H1N1) 2009: fatores de risco para o internamento. *J Bras Pneumol.* 2012; 38(1): 57-65.
11. Ono S, Ono Y, Matsui H, Yasunaga H. Factors associated with hospitalization for seasonal influenza in a Japanese nonelderly cohort. *BMC Public Health,* v. 16, p. 922, 2016.
12. Souza MFM. Perfil da mortalidade da população brasileira em 2012. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. *Saúde Brasil 2013: uma análise da situação de saúde e das doenças transmissíveis relacionadas à pobreza.* Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
13. Antunes FP, Costa Mda C, Paim JS, Cruz AA, Natividade M, Barreto ML. Social inequalities in spatial distribution of hospital admissions due to respiratory diseases. *Cad Saude Publica.* 2013;29(7):1346-56.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:433-5.
15. Moscana A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *N Engl J Med.* 2005; 353:1363-73.
16. WHO- World Health Organization. *WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses.* 2010.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de Tratamento de Influenza: 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
18. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [versão em português]. Disponível em: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf Acesso em: 20/07/2017
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim eletrônico epidemiológico. O desafio da Influenza: epidemiologia e organização da vigilância no Brasil. Ano 04, nº 01 02/02/2004. Brasília, 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_epi_ano04_n01.pdf Acesso em: 28/07/2017
20. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resultado da Consulta de Produtos – Medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=24671> Acesso em 20/05/2017.
21. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO nº 33 de 14/01/2000. Brasília, 2000. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/lista-de-substancias-sujeitas-a-controle-especial> Acesso em 20/05/2017.
22. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 147, de 09/08/2001. Brasília, 2001. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/lista-de-substancias-sujeitas-a-controle-especial> Acesso em 20/05/2017.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano de Preparação Brasileiro para o Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: http://www.fmt.am.gov.br/layout2011/dam/h1n1n1/referencias/Plano_de_Preparacao_para_o_Enfrentamento_da_pandemia_de_influenza.pdf Acesso em: 29/06/2017
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de influenza. Brasília, abril de 2006 Disponível em: http://apoioasaude.dsau.eb.mil.br/influenza/docs/Plano_Brasileiro_de_Preparacao.pdf Acesso em: 20/05/2017
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete Permanente de Emergência em Saúde Pública. Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza, versão I - 08/07/2009: 2009. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete Permanente de Emergência em Saúde Pública. Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza, versão II- 15/07/2009: 2009. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete Permanente de Emergência em Saúde Pública. Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza, versão III- 05/08/2009: 2009. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

28. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 45, em 26 de agosto de 2009. Brasília: 2009
29. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 70 de 22 de dezembro de 2009. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gabinete Permanente de Emergência em Saúde Pública. Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza, versão IV- 20/04/2010: 2010. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº454, de 16 de março de 2011. Brasília: 2011. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpseesp/bibliote/informe_eletronico/2011/iels.mar.11/iels50/U_PT-MS-GM-454_160311.pdf Acesso em: 20/05/2017
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo de Tratamento de Influenza: 2011. Boletim Epidemiológico, vol. 43, março de 2012. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/23/BE-2012-43-Mar--o---Protocolo-Influenza.pdf> Acesso em: 20/05/2017
33. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO - RDC Nº 39, DE 9 DE JULHO DE 2012. Brasília: 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0039_09_07_2012.html Acesso em: 20/05/2017
34. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 71, de 13 de janeiro de 2012. Brasília: 2012.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Nota Técnica conjunta Nº2, Brasília 2013.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza: 2013 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 1ª Ed., 1ª reimp. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2013. Acesso em: 20/05/2017.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2013 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/471-sctie-raiz/daf-raiz/daf/l3-daf/18892-teste-versoes-rename> Acesso em: 20/05/2017.
38. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Fundação Nacional de Saúde. 5ª edição, Brasília: FUNASA, 2002. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/guia_vig_epi_vol_II.pdf Acesso em: 02/06/2017.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf Acesso em: 02/08/2017
40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: – 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf Acesso em: 02/08/2017
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diretrizes para o enfrentamento à pandemia de Influenza A (H1N1): ações da atenção primária à saúde. Brasília, 2009. 36p. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/docs/geral/h1n1_acoes_aps.pdf Acesso em: 02/08/2017
42. Brasil. Ministério da Saúde. Vademecum ampliado. Sem banalizar nem superestimar. Influenza aprender e cuidar. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vademecum_ampliado_influenza.pdf Acesso em: 02/08/2017
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Protocolo para o Enfrentamento à pandemia de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009: Ações da Atenção Primária à Saúde. Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, ESPII. Brasília, 2010 Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_enfrentamento_influenza_2009.pdf Acesso em: 02/08/2017
44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Caderno Especial Influenza. Influenza Pandêmica (H1N1) 2009- Análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009. Ano 10, nº 2, Brasília, 2010
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde –8. ed. rev. –Brasília, 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guiaboiso.pdf Acesso em: 25/07/2017
46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano Brasileiro de Preparação para Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – IV Versão – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_brasileiro_pandemia_influenza_IV.pdf Acesso em: 25/07/2017
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Cartaz: Gripe tem Tratamento, Brasília, 2011.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Unidade Técnica de Vigilância de Doenças de Transmissão Respiratória e Imunopreveníveis. Nota Técnica nº29: 2011. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo de Tratamento de Influenza: 2012. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: http://www.farmacia.pe.gov.br/sites/farmacia.saude.pe.gov.br/files/protocolo_de_tratamento_-_influenza_-_2012_-_versao_final_25jul2012_-_14h.pdf Acesso em: 25/07/2017
50. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico de Influenza- Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), Síndrome Gripal (SG) e de internações por CID J09 a J18. Secretaria de Vigilância em Saúde. 1ed. janeiro de 2012. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/22/informeinfluenza-2009-2010-2011-220514.pdf>> Acesso em 21/11/2016.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil, 2012.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Cartaz: Gripe tem Tratamento, Brasília, 2013.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Filipeta, diluição do fosfato de oseltamivir, a partir de cápsula de 75mg. Brasília, 2013.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Cartaz: Classificação de risco e manejo de pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave e Síndrome Gripal, Brasília, 2013.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria Executiva da Universidade Aberta do SUS. Atualização do Manejo Clínico da Influenza, curso online. Brasília, 2013.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Informativa e Recomendações sobre a Sazonalidade da Influenza 2013. Brasília, 2013.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico. Influenza: Monitoramento até a semana epidemiológica 52 de 2013. Brasília, 2013. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/22/boletim-influenza-se52de2013-220514.pdf> Acesso em 20/07/2017
58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico. Influenza: Monitoramento das Primeiras 15 Semanas Epidemiológicas de 2013. Volume 44, nº 3, Brasília, 2013. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/11/BE-2013-44--3---Influenza--SE15-.pdf> Acesso em 20/07/2017
59. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico. Influenza 2013: Monitoramento da Semana Epidemiológica 16; 17; 18 e 19). Volume 44, nº 4; 5; 6 e 7. Brasília, 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/boletimepidemiologico#numerosanteriores> Acesso em 20/07/2017

60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil, 2013.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Cartaz: Gripe tem Tratamento, Brasília, 2014.
62. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Informe Epidemiológico. Influenza: Monitoramento Semana Epidemiológica 01 a 53 de 2014 (total: 49 informes). Brasília, 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-influenza> Acesso em 20/07/2017
63. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil, 2014.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Cartaz: Classificação de risco e manejo do paciente com Síndrome Respiratória Aguda Grave e Síndrome Gripal, Brasília, 2015. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/junho/09/Cartaz-Classifica---o-de-Risco-e-Manejo-Paciente-SG-e-SRAG--Influenza--08.06.2016_impres%C3%A3o%20mesa.pdf Acesso em: 20/07/2017
65. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Informe Técnico sobre o vírus Influenza A (H7N9). Brasília, 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/influenza-a-h7n9> Acesso em: 20/07/2017
66. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Informe Epidemiológico. Influenza: Monitoramento Semana Epidemiológica 01 a 52 de 2015. Brasília, 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-influenza> Acesso em: 20/07/2017
67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil, 2015
68. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/25/GVS-online.pdf> Acesso em 19/07/2017.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil [recurso eletrônico] / Brasília: 2016. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_influenza_brasil.pdf Acesso em 20/07/2017
70. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Informativa e Recomendações sobre a Sazonalidade da Influenza 2016. Brasília, 2016.

71. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Informe Epidemiológico. Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 52 de 2016
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil, 2016
73. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria Executiva da Universidade Aberta do SUS. Atualização do Manejo Clínico da Influenza, curso online. Brasília, 2016. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/influenza>
74. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Informativa e Recomendações sobre a Sazonalidade da Influenza 2016.
75. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Capacitação sobre Influenza para Profissionais de Vigilância em Saúde- modalidade de ensino a distância- EAD. Brasília, 2017. Disponível em: <http://influenza.nuteds.ufc.br/course/view.php?id=7> Acesso em: 27/07/2017
76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Informativa e Recomendações sobre a Sazonalidade da Influenza 2017. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/414-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/influenza/22873-informacoes-sobre-gripe> Acesso em 05/08/2017
77. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Informe Epidemiológico. Influenza: Monitoramento Semana Epidemiológica 01 a 32 de 2017. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-influenza> Acesso em 05/08/2017
78. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Situação Epidemiológica da Influenza no Brasil, até a Semana Epidemiológica 32 de 2017. Brasília, 2017. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/21/2017_023-Situacao-Epidemiologica-da-Influenza-no-Brasil-ate-a-Semana-Epidemiologica-32-de-2017.pdf Acesso em 05/08/2017
79. Ramsay LC, Buchan SA, Stirling RG, Cowling BJ, Feng S, Kwong JC, Warshawsky BF. The impact of repeated vaccination on influenza vaccine effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2017 Aug 21;15(1):159.
80. WHO - World Health Organization. The Selection and Use of Essential Medicines Geneva- March 2017. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2017_Executive_Summary.pdf?ua=1 Acesso em: 20/08/2017
81. Hoefler R, Caetano R. O preço pago pelo viés de publicação: o caso recente do Tamiflu. *Boletim farmacoterapêutico*, p. 3-12, 2014.
82. Small IP et al. Oseltamivir (tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005.

83. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Nota técnica nº 26,2013. Brasília, 2013
84. 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;348:g2545.
85. Ebell MH, Call M, Shinholser J. Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. *Fam Pract*. 2013;30(2):125-33.
86. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SuS. Protocolos e Diretrizes. 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes> Acesso em: 05/07/2017
87. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes Metodológicas/Elaboração de Diretrizes Clínicas. Brasília-DF, 2016.
88. Unverzagt S, Oemler M, Braunk, Klement A. Strategus for guideline implementation in primary care focusing patients with cardio vascular disease: a systematic review *Fam Pract* [internet] 2014. Acesso em: 10 de agosto de 2017. Disponível em <http://www.fampra.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/fampra/cmt080>
89. Qiu S, Shen Y, Pan H, Wang J, Zhang Q. Effectiveness and safety of oseltamivir for treating influenza: an updated meta-analysis of clinical trials. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(11):808-19.
90. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385(9979):1729-37.
91. Bellei, N. C. J., Cabeca, T. K., Carraro, E., Goto, J. M., Cuba, G. T., Hidalgo, S. R., & Burattini, M. N. (2013). Pandemic H1N1 illness prognosis: evidence from clinical and epidemiological data from the first pandemic wave in São Paulo, Brazil. *Clinics*, 68(6), 840–845. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(06\)19](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)19)
92. Cerbino, J. Pandemia de Influenza no Brasil: epidemiologia, tratamento e prevenção da Influenza A (H1N1). Tese de Doutorado. Fiocruz – Escola de Saúde Pública. Rio de Janeiro: 2012.
93. Fietjé EH et al. Adherence to Oseltamivir Guidelines during Influenza Pandemic, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2012 Mar; 18(3): 534–535. doi: 10.3201/eid1803.111351 2012.
94. Dal Pizzol TS, Pons ES, Hugo FN, Bozzetti MC, Sousa MLR, Hilgert JB. Uso de medicamentos entre idosos residentes em áreas urbanas e rurais de município no Sul do Brasil: um estudo de base populacional. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 28(1):104-114, jan, 2012.
95. Starfield B. Atenção primária: equilíbrio entre necessidade de saúde, serviços e tecnologias. Brasília (DF): UNESCO/Ministério da Saúde; 2002.
96. Hulka BS, Wheat JR. Patterns of utilization: the patient perspective. *New England J. Med*. 1985; 23:438-60.
97. Brasil. Ministério da Saúde. Investigação de casos por Síndrome Respiratória Aguda Grave no estado de Santa Catarina, 2012. [documento interno] Programa de

treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS- EPISUS- Departamento de Vigilância da Doenças Transmissíveis- Período da investigação 14/06/2012 a 09/07/2012 97. Assis MMA, Villa TCS, Nascimento MAA. Acesso aos serviços de saúde: uma possibilidade a ser construída na prática. Ci. Saúde Col. 2003; 8:815-23.

98. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Comitê Nacional de Avaliação de Desempenho do Sistema de Saúde. Política nacional de avaliação de desempenho do Sistema Único de Saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2007.

99. Boing AC et al. Acesso a medicamentos no setor público: análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 29(4):691-701, abr, 2013.

100. Souza LRO. Mortalidade em gestantes por influenza A(H1N1)PDM09 no Brasil nos anos de 2009 e 2010. 2013. 70 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) —Universidade de Brasília, Brasília, 2013. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/16785> Acesso em: 12/04/2017

101. Silva AA. Desfechos das gestações expostas ao vírus H1N1 e ao Oseltamivir no Rio Grande do Sul durante a pandemia de 2009. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. 2014. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/117880> Acesso em: 12/04/2017

102. Oboho IK et al. Oseltamivir Use Among Children and Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. Open Forum Infectious Diseases, Volume 4, Issue 1, 1 January 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/ofid/article-lookup/doi/10.1093/ofid/ofw254> Acesso em 12/04/2017

103. Wongsawat J, Chittaganpitch M, Ampornareekul S, Srisophaa S & Likanonsakul S . The validity of clinical practice guidelines for empirical use of oseltamivir for influenza in Thai children. Paediatrics and International Child Health, 2016.

APÊNDICE A– Relação dos documentos oficiais normativos e de ato administrativo e da produção técnica no âmbito da SVS/MS relacionados ao oseltamivir

(Continua)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
<p>Guia de Vigilância Epidemiológica - Volume II Influenza/Varíola³⁸</p> <p>(2002)</p>	<p>Instrumento para orientar os profissionais de saúde na prática rotineira de trabalho quanto à vigilância e controle de doenças transmissíveis, visando à promoção e proteção da saúde coletiva, com efetividade e eficiência do Sistema Único de Saúde. Em relação à influenza, traz orientações relacionadas a manejo clínico, epidemiologia e tratamento</p>	<p>Oseltamivir descrito como uma nova classe de drogas, inibidoras da neuraminidase, utilizadas contra a infecção pelos vírus da influenza A e B. Se administradas até dois dias após o início dos sintomas, podem reduzir o tempo da doença não complicada. Ainda não foi licenciada para uso profilático nos Estados Unidos</p>
<p>Guia de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde - 6ª edição³⁹</p> <p>(2005)</p>	<p>Instrumento para orientar os profissionais de saúde na prática rotineira de trabalho quanto à vigilância e controle de doenças transmissíveis, visando à promoção e proteção da saúde coletiva, com efetividade e eficiência do Sistema Único de Saúde. Orientações sobre influenza, relacionadas a manejo clínico, epidemiologia e tratamento</p>	<p>Oseltamivir descrito como uma nova classe de drogas inibidoras da neuraminidase, utilizadas contra a infecção pelos vírus da influenza A e B. Se administradas até dois dias após o início dos sintomas, podem reduzir o tempo da doença não complicada. Não há evidências quanto a sua eficácia na prevenção de complicações por influenza</p>
<p>Plano de Preparação Brasileiro para o Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza²³</p> <p>(2005)</p>	<p>Primeira versão do Plano de Preparação Brasileiro para uma Pandemia de Influenza. Proposta de replicação nos estados e municípios do país, sendo o Ministério da Saúde coordenador e permanente estimulador para que todas as medidas sejam adequadamente implantadas</p>	<p>Apresenta informações quanto ao tratamento, profilaxia e dosagem para uso do oseltamivir - droga de escolha da maioria dos países que desenvolveram seus planos de preparação para enfrentamento de uma pandemia de influenza, sendo esta a opção brasileira. O Ministério da Saúde adquiriu naquele período quantitativo de tratamentos junto à empresa produtora, levantando a possibilidade de licenciamento voluntário para a produção nacional pelos laboratórios oficiais, mediante ocorrência de pandemia</p>

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
<p>Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza²⁴</p> <p>(2006)</p>	<p>Atualização do plano brasileiro de preparação para uma pandemia de Influenza, com abordagem à vigilância, prevenção e controle da doença, incluindo diagnóstico, imunização, atenção à saúde, vigilância sanitária de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados, planejamento de comunicação do Governo Federal e aspectos jurídicos</p>	<p>Oseltamivir indicado como droga preconizada pelo Brasil para profilaxia dos contatos íntimos de casos confirmados de influenza por novo subtipo viral e para o tratamento das infecções por influenza e pacientes de risco para complicações</p>
<p>Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza – Versão I, II e III²⁵⁻²⁷</p> <p>(2009)</p>	<p>Recomendações voltadas aos profissionais de saúde</p>	<p>Uso do oseltamivir recomendado a casos de indivíduos com Síndrome Respiratória Aguda Grave, em até 48 horas do início dos sintomas, além de profissionais de laboratório que tenham manipulado amostras clínicas que contenham a nova Influenza A(H1N1) e trabalhadores de saúde envolvidos em procedimentos geradores de aerossóis ou manipulação de secreções de um caso suspeito ou confirmado de infecção pela nova Influenza A(H1N1), ambos sem uso ou com utilização inadequada de equipamento de proteção individual. Contraindicação de quimioprofilaxia em larga escala. Recomendação de uso durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto.</p>
<p>Guia de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde - 7ª edição⁴⁰</p> <p>(2009)</p>	<p>Orientações aos profissionais de saúde na prática rotineira de trabalho quanto à vigilância e controle de doenças transmissíveis, visando à promoção e proteção da saúde coletiva. Informações sobre avanços terapêuticos e meios diagnósticos. Destaque para o capítulo sobre “Estrutura para Respostas às Emergências em Saúde”, conforme Regulamento Sanitário Internacional (RSI/2005). Traz um capítulo de influenza, com orientações sobre manejo clínico, epidemiologia e tratamento</p>	<p>Recomendações de tratamento alinhadas ao Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza (2009) - versão I</p>

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
<p>VADEMECUM ampliado sem banalizar nem superestimar. INFLUENZA: Aprender e cuidar⁴²</p> <p>(2009)</p>	<p>Material composto por DVD e versão impressa, folder de autoavaliação com perguntas e respostas básicas sobre influenza e alguns exemplos de mitos e verdades sobre a doença. Desenvolvido para orientar instituições públicas e privadas, de acordo com os preceitos do SUS, quanto ao atendimento a pacientes com suspeita de influenza</p>	<p>Tratamento recomendado a casos confirmados ou suspeitos de infecção pelo vírus Influenza Pandêmico (H1N1)2009, de forma empírica, com evidência de alterações nas vias aéreas inferiores e grande risco de complicações, como em: crianças menores de 2 anos de idade, adultos jovens, grávidas e puérperas até duas semanas após o parto, pessoas com comorbidades - pneumopatias (incluindo asma), cardiovasculopatias (incluindo hipertensão arterial sistêmica), nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme), distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus, obesidade grau III), imunossupressão (inclusive medicamentosa ou pelo vírus da imunodeficiência humana), menores de 18 anos de idade medicados há longo período com ácido acetilsalicílico, e portadores de transtornos que podem comprometer a função respiratória ou a manipulação das secreções respiratórias (como disfunção cognitiva, lesões medulares, epilepsia ou outras doenças neuromusculares). O início do tratamento deve ser o mais precoce possível, contudo seus benefícios ocorrem mesmo se iniciado 48 horas após o estabelecimento das manifestações clínicas</p>
<p>Protocolo para o enfrentamento a pandemia de influenza pandêmica (H1N1) 2009: Ações da atenção primária à saúde⁴³</p> <p>(2010)</p>	<p>Ações de atenção primária a serem desenvolvidas para influenza em contexto pandêmico</p>	<p>Recomendações de tratamento alinhadas ao Protocolo de manejo Clínico de Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG- Versão IV, 2010</p>

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
<p>Caderno Especial Influenza. Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 – Análise da situação epidemiológica e da resposta no ano de 2009- ano 10, nº2⁴⁴</p> <p>(2010)</p>	<p>Boletim epidemiológico, com histórico da influenza pandêmica (H1N1) 2009 no mundo e no Brasil</p>	<p>Testes de resistência ao oseltamivir realizados pelos Centros Colaboradores da OMS. Entre as principais medidas adotadas no Brasil, durante o período pandêmico de influenza, em 2009, está a distribuição do oseltamivir</p>
<p>Doenças Infecciosas e parasitárias: Guia de Bolso⁴⁵</p> <p>(2010)</p>	<p>Guia de Bolso, com orientações sobre doenças Infecciosas e parasitárias, dentre estas a influenza</p>	<p>Recomendações de tratamento alinhadas ao Protocolo de Manejo Clínico e Vigilância Epidemiológica da Influenza (2009) - Versão I</p>
<p>Protocolo de manejo Clínico de Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG- Versão IV³⁰</p> <p>(2010)</p>	<p>Protocolo de tratamento de influenza em vigor a partir de 20/04/2010 (versão IV)</p>	<p>Inclusão da indicação de tratamento, a critério médico, em casos de síndrome gripal com fator de risco para complicação: imunodepressão (por exemplo, indivíduos transplantados, pacientes com câncer, em tratamento para Aids ou em uso de medicação imunossupressora), condições crônicas (por exemplo, hemoglobinopatias, problemas cardiovasculares, pneumopatias, insuficiência hepática, doenças renais crônicas, doenças neurológicas, doenças metabólicas – diabetes mellitus e obesidade grau III, com Índice de Massa Corporal maior ou igual a 40 – e Síndrome de Down), população indígena aldeada, indivíduos com idade inferior a 2 ou superior a 60 anos, e gestantes, independentemente da idade gestacional.</p>
<p>Plano Brasileiro de Preparação para Enfrentamento de uma Pandemia de Influenza⁴⁶</p> <p>(2010)</p>	<p>Atualização do plano brasileiro de preparação para uma pandemia de Influenza, centrado em recomendações, na definição de objetivos, responsabilidades, competências e ações dos vários Ministérios integrantes do Grupo Executivo Interministerial (GEI)</p>	<p>Aborda ações de prevenção e controle em farmacovigilância, na esfera federal, direcionadas aos antivirais utilizados contra o vírus pandêmico H1N1, incluindo o oseltamivir</p>

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
Protocolo de Tratamento de Influenza ³² (2011)	Protocolo de tratamento de influenza, em vigor a partir de 10/06/2011	Em pacientes com fatores de risco para complicações e com SRAG o antiviral ainda apresenta benefícios mesmo se iniciado após 48 horas do início dos sintomas. A partir desta versão o documento passou a ser atualizado em parceria com Sociedades Médicas. Ampliada a indicação de uso de oseltamivir, de forma empírica, para todos os casos de SG com fator de risco para complicações, independentemente da situação vacinal, a saber: indivíduos menores de 2 anos e a partir de 60 anos de idade; grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto (inclusive as que tiveram aborto ou perda fetal); indivíduos com doença crônica – pneumopatias (incluindo asma), cardiovasculopatias (excluindo a hipertensão arterial sistêmica), nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme), distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus), transtornos neurológicos que podem comprometer a função respiratória ou aumentar o risco de aspiração (disfunção cognitiva, lesões medulares, epilepsia, paralisia cerebral, Síndrome de Down, atraso de desenvolvimento, AVC ou doenças neuromusculares), imunossupressão (incluindo medicamentosa ou pelo vírus da imunodeficiência humana); indivíduos menores de 19 anos de idade em uso prolongado com ácido acetilsalicílico (risco de síndrome de Reye); população indígena; obesidade mórbida (índice de massa corporal igual ou superior a 40). Para pacientes com SG, sem fatores de risco, em casos excepcionais, com base no julgamento clínico, o tratamento antiviral pode ser considerado, desde que o tratamento possa ser iniciado nas primeiras 48 horas da doença. Ampliada a indicação da quimioprofilaxia, aos profissionais de laboratório e trabalhadores de saúde em contato com vírus influenza, não se restringindo ao Influenza A(H1N1)pdm09 apenas, além de indivíduos com fator de risco para complicações por influenza e não vacinados, com exposição a suspeitos de influenza nas últimas 48 horas

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
Cartaz Gripe Tem Tratamento ⁴⁷ (2011)	Indicações sobre o público elegível e dosagens recomendadas para tratamento de influenza com oseltamivir	Indicações de público elegível e dosagens recomendadas para tratamento de influenza com oseltamivir, conforme recomendações do Protocolo de Tratamento de Influenza 2011, material distribuído as vigilâncias estaduais, para envio aos municípios e serviços de saúde
Nota Técnica nº29 URI/CGDT/DVEP/SVS/MS ⁴⁸ (2011)	Orienta sobre a administração do oseltamivir em situações que o paciente não consiga ingerir cápsulas	Orientações aos profissionais de saúde quanto à administração do oseltamivir para tratamento de influenza em situações que o paciente (adulto, criança ou adolescente) não consiga ingerir a cápsula, no que se refere a sua abertura e dissolução
Protocolo de Tratamento de Influenza ⁴⁹ (2012)	Protocolo de tratamento de influenza 2012- em vigor a partir de julho de 2012	Além dos casos de SRAG, é indicado o uso de oseltamivir de forma empírica a todos os casos de SG em áreas com circulação do vírus influenza A/H1N1. Entre indivíduos com diabetes mellitus, restringem os descompensados. Referência à obesidade como fator de risco para complicação, porém sem indicação de IMC específico
Informe Técnico de Influenza-Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), Síndrome Gripal (SG) e de internações por CID J09 a J18- Edição nº01 ⁵⁰ (2012)	Dados epidemiológicos de Influenza	Recomendações de tratamento alinhadas ao Protocolo de tratamento de influenza (2011)
Boletim Epidemiológico-Protocolo de tratamento de influenza 2011- Volume 43 ³² (2012)	Protocolo de tratamento de influenza, disponibilizado em formato de boletim	Protocolo de tratamento de influenza 2011
Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil ⁵¹ (2012)	Relatório de atividade dos vírus influenza no Brasil, considerando o período de janeiro a agosto de 2012	Resultado de análises de testes de resistência ao oseltamivir

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
Nota Técnica conjunta N°2/2013-DAF/SVS/SCTIE/MS ³⁵ (2013)	Extensão do prazo de validade do medicamento fosfato de oseltamivir 30 e 45mg	Nota encaminhada aos estados, para informar sobre a extensão de validade do oseltamivir, a fim de que a informação fosse repassada as demais esferas de gestão/serviços para esclarecer potenciais dúvidas aos usuários do SUS e demais áreas
Protocolo de Tratamento de Influenza ³⁶ (2013)	Protocolo de tratamento de influenza 2013, março de 2013. Inclusão de medidas de controle em ambientes domiciliares, instituições fechadas e medidas de controle de infecção hospitalar.	Além dos casos de SRAG, está indicado o uso de oseltamivir de forma empírica para todos os casos de SG com condições e fatores de risco para complicações por influenza, independentemente da situação vacinal, a saber: grávidas em qualquer idade gestacional, puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal); indivíduos menores que dois anos e com 60 anos ou mais de idade; população indígena aldeada; menores de 19 anos de idade em uso prolongado de ácido acetilsalicílico (risco de Síndrome de Reye); indivíduos com pneumopatias (incluindo asma), cardiovasculopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica), nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme), distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus), transtornos neurológicos e do desenvolvimento que podem comprometer a função respiratória ou aumentar o risco de aspiração (disfunção cognitiva, lesão medular, epilepsia, paralisia cerebral, Síndrome de Down, Acidente Vascular Cerebral ou doenças neuromusculares); imunossupressão associada a medicamentos, neoplasias, HIV/Aids ou outros; obesidade (IMC \geq 40 em adultos). Ampliada quimioprofilaxia para: profissionais de laboratório e trabalhadores de saúde em contato com amostras clínicas ou secreções de casos de influenza, não vacinados ou vacinados a menos de 15 dias; residentes de alto risco em instituições fechadas e hospitais de longa permanência, durante surtos; crianças menores de 9 anos de idade, primovacinas, expostas a caso suspeito ou confirmado no intervalo entre a 1ª e 2ª dose de vacina ou com menos de duas semanas após 2ª dose, se tiverem comorbidades ou menos de dois anos; pessoas com graves deficiências imunológicas ou outros fatores que possam interferir na resposta à vacinação, após contato com pessoa com infecção; demais pessoas com risco elevado de complicações, não vacinadas ou vacinadas há menos de duas semanas, após exposição a caso suspeito ou confirmado de influenza. Permanece recomendação de quimioprofilaxia apenas se o período após exposição a suspeitos de influenza for dentro de 48 horas.

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
Cartaz Gripe tem Tratamento e Flipchart de mesa ⁵² (2013)	Indicações sobre o público elegível e dosagens recomendadas para tratamento de influenza com oseltamivir	Indicações de público elegível e dosagens recomendadas para tratamento de influenza com oseltamivir, conforme recomendações do Protocolo de Tratamento de Influenza 2013, material distribuído as vigilâncias estaduais, para envio aos municípios e serviços de saúde
Filipeta de Diluição ⁵³ (2013)	Orientações a profissionais de saúde e população em geral sobre diluição do medicamento para administração pediátrica	Diluição do medicamento oseltamivir 75mg em concentrações para administração pediátrica. O material traz o passo a passo com imagens e conteúdo descritivo de como proceder.
Cartaz Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave - Classificação de Risco e Manejo do Paciente ⁵⁴ (2013)	Cartaz com a classificação de risco para manejo clínico de pacientes com Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave	Classificação de risco e indicações de público elegível e dosagens recomendadas para tratamento de influenza com oseltamivir, material distribuído as vigilâncias estaduais, para envio aos municípios e serviços de saúde
Capacitação sobre Influenza para Profissionais de Vigilância em Saúde - Modalidade EAD ⁵ (2013)	Iniciativa do MS para formação de profissionais de vigilância em saúde e ampliação das ações de implantação, implementação e fortalecimento da vigilância da influenza no Brasil. Objetivo, capacitar profissionais da área de saúde, preferencialmente, que atuam na vigilância de influenza, para fortalecer as atividades dessa rede no Brasil	Recomendações de tratamento alinhadas ao Protocolo de tratamento de influenza (2013)
Curso Manejo Clínico da Influenza - Modalidade EAD ⁵⁵ (2013)	Curso voltado para médicos, com objetivo de atualizar sobre o manejo adequado da influenza, de acordo com os protocolos vigentes do Ministério da Saúde	Recomendações de tratamento alinhadas ao Protocolo de tratamento de influenza (2013)
Nota informativa e a recomendações sobre sazonalidade da influenza ⁵⁶ (2013)	Nota técnica com informações/orientações as vigilâncias em saúde municipais, estaduais e do Distrito Federal, para monitoramento das ações de controle e prevenção da gripe para a sazonalidade de 2013	Orientações sobre tratamento de influenza, conforme Protocolo de Tratamento de influenza 2013

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
<p>Boletim Epidemiológico Influenza 2013: Monitoramento das Primeiras 15 Semanas Epidemiológicas: boletim de monitoramento semanal SE 16; 17; 18 e 19. Volume 44, nº 3, 4, 5, 6 e 7) e SE 52- 2013 (Total de 06 informes)⁵⁷⁻⁵⁹</p> <p>(2013)</p>	<p>Dados epidemiológicos de Influenza</p>	<p>Orientação sobre a necessária prontidão dos serviços de saúde, como forma de preparação para eventual aumento da demanda/atendimento por influenza e divulgação do Protocolo de Tratamento, referindo que o uso do antiviral tem se mostrado como o recurso terapêutico de maior impacto na redução de gravidade e óbitos por influenza. Dados de distribuição de casos de SRAG por influenza segundo fator de risco e utilização do antiviral. Orientação sobre fluxo de distribuição do oseltamivir nos estados. Informações (mediana de dias) de início do tratamento, nos casos que evoluíram a óbito. Recomendações as secretarias de saúde estaduais e municipais, para divulgação do Protocolo de Tratamento de Influenza-2013, com ênfase no tratamento oportuno dos casos de SRAG e de SG com condições e fatores de risco. Disponibilizado link de acesso a informações referentes a extensão de prazo de validade do medicamento oseltamivir e exclusão da lista C1</p>
<p>Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil⁶⁰</p> <p>(2013)</p>	<p>Relatório de atividade dos vírus influenza no Brasil, considerando o período de janeiro a agosto de 2013</p>	<p>Resultado de análises de testes de resistência ao oseltamivir</p>
<p>Cartaz Gripe Tem Tratamento⁶¹</p> <p>(2014)</p>	<p>Público elegível e dosagens recomendadas, para tratamento de influenza, com oseltamivir</p>	<p>Indicações de público elegível e dosagens recomendadas para tratamento de influenza com oseltamivir, conforme recomendações do Protocolo de Tratamento de Influenza 2013, material distribuído as vigilâncias estaduais, para envio aos municípios</p>
<p>Informe Epidemiológico. Influenza: Monitoramento Semana Epidemiológica 01 a 53 de 2014 (Total de 49 informes)⁶²</p> <p>(2014)</p>	<p>Material com abordagem de dados epidemiológicos. Dentre os assuntos relacionados ao antiviral, traz dados de oportunidade do tratamento (mediana de dias) de início do tratamento, nos casos que evoluíram a óbito e recomendações as secretarias de saúde estaduais e municipais, para disseminar aos serviços de saúde públicos e privados o Protocolo de Tratamento 2013</p>	<p>Dados sobre a oportunidade de tratamento (mediana de dias) nos casos que evoluíram a óbito e recomendações as secretarias de saúde estaduais e municipais, para divulgação do Protocolo de Tratamento de Influenza-2013, com ênfase no tratamento oportuno dos casos de SRAG e de SG com condições e fatores de risco</p>

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil ⁶³ (2014)	Relatório de atividade dos vírus influenza no Brasil, considerando o período de janeiro a agosto de 2014	Resultado de análises de testes de resistência ao oseltamivir
Protocolo de Tratamento de Influenza ¹⁷ (2015)	Protocolo de tratamento de influenza em vigor a partir de dezembro de 2014	Incluída, em relação ao protocolo de 2013, recomendação de tratamento a pacientes com tuberculose de todas as formas e crianças menores de 5 anos. Novos capítulos: dose para tratamento no período neonatal e manejo do recém-nascido filho de mãe com influenza ou suspeita clínica
Cartaz Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave - Classificação de Risco e Manejo do Paciente ⁶⁴ (2015)	Cartaz com a classificação de risco para manejo clínico de pacientes com Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave	Classificação de risco e indicações de público elegível e dosagens recomendadas para tratamento de influenza com oseltamivir, material distribuído as vigilâncias estaduais, para envio aos municípios
Informe Técnico sobre o vírus Influenza A (H7N9) ⁶⁵ (2015)	Informações sobre o vírus Influenza A (H7N9), número de casos, sazonalidade, distribuição geográfica, transmissão, medidas de vigilância e controle, tratamento, definição de caso, entre outras orientações voltadas aos profissionais que atuam na vigilância epidemiológica dos estados	Recomendações de tratamento com oseltamivir em casos de influenza A (H7N9)
Informe Epidemiológico. Influenza: Monitoramento Semanal Epidemiológica 01 a 52 de 2015 (Total de 43 informes) ⁶⁶ (2015)	Material com abordagem de dados epidemiológicos de influenza	Dados sobre a oportunidade de tratamento (mediana de dias) de início do tratamento, nos casos que evoluíram a óbito e recomendações as secretarias de saúde estaduais e municipais, para divulgação do Protocolo de Tratamento de Influenza-2015, com ênfase no tratamento oportuno dos casos de SRAG e de SG com condições e fatores de risco

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil ⁶⁷ (2015)	Relatório de atividade dos vírus influenza no Brasil, considerando o período de janeiro a agosto de 2015	Resultado de análises de testes de resistência ao oseltamivir
Guia de Vigilância em Saúde ⁶⁸ (2016)	Documento com estratégias e recomendações relacionadas às ações de saúde pública para o enfrentamento das doenças transmissíveis, com abordagem dos agravos trabalhados pela SVS, dentre estes a influenza	Recomendações de tratamento alinhadas ao Protocolo de tratamento de influenza (2015)
Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil ⁶⁹ (2016)	Documento orientador para a Rede de Laboratórios Centrais dos Estados, como forma de padronizar o trabalho desenvolvido pela rede, com auxílio do laboratório nacional e regionais de referência para o diagnóstico de influenza	Aspectos relacionados aos testes de sensibilidade aos antivirais
Nota informativa e recomendações sobre a sazonalidade da influenza ⁷⁰ (2016)	Nota técnica com informações/orientações as vigilâncias em saúde municipais, estaduais e do Distrito Federal, para monitoramento das ações de controle e prevenção da gripe para a sazonalidade de 2016	Orientações sobre tratamento de influenza, conforme Protocolo de Tratamento de influenza 2015
Informe Epidemiológico. Influenza: Monitoramento Semanal Epidemiológica 01 a 52 de 2016 (Total de 45 informes) ⁷¹ (2016)	Material com abordagem de dados epidemiológicos	Dados de oportunidade do tratamento com oseltamivir (mediana de dias) de início do tratamento, nos casos que evoluíram a óbito e recomendações as secretarias de saúde estaduais e municipais, para divulgação do Protocolo de Tratamento de Influenza-2015, com ênfase no tratamento oportuno dos casos de SRAG e de SG com condições e fatores de risco

(Continuação)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
Relatório de Vigilância Viroológica do Vírus Influenza no Brasil ⁷² (2016)	Relatório de atividade dos vírus influenza no Brasil, considerando o período de janeiro a agosto de 2016	Resultado de análises de testes de resistência ao oseltamivir
Curso Manejo Clínico da Influenza - Modalidade EAD (2016) ⁷³	Curso voltado para médicos, com objetivo de atualizar sobre o manejo adequado da influenza, de acordo com os protocolos vigentes do Ministério da Saúde	Recomendações de tratamento alinhadas ao Protocolo de tratamento de influenza (2015)
Nota informativa e recomendações sobre a sazonalidade da influenza 2016 ⁷⁴	Orientações as vigilâncias em saúde municipais, estaduais e do Distrito Federal, para monitoramento das ações de controle e prevenção da gripe para a sazonalidade de 2016	Orientações sobre tratamento de influenza, conforme Protocolo de Tratamento de influenza 2015
Capacitação sobre Influenza para Profissionais de Vigilância em Saúde - Modalidade EAD ⁷⁵ (2017)	Iniciativa do MS para formação de profissionais de vigilância em saúde e ampliação das ações de implantação, implementação e fortalecimento da vigilância da influenza no Brasil. Objetivo, capacitar profissionais da área de saúde, preferencialmente, que atuam na vigilância de influenza, para fortalecer as atividades dessa rede no Brasil	Recomendações de tratamento alinhadas ao Protocolo de tratamento de influenza (2015)
Nota informativa e recomendações sobre a sazonalidade da influenza ⁷⁶ (2017)	Orientações as vigilâncias em saúde municipais, estaduais e do Distrito Federal, para monitoramento das ações de controle e prevenção da gripe para a sazonalidade de 2017	Orientações sobre tratamento de influenza, conforme Protocolo de Tratamento de Influenza 2015

(Conclusão)

Título	Ementa Geral	Ementa relacionada ao oseltamivir
<p>Informe Epidemiológico Influenza: Monitoramento Semana Epidemiológica 01 a 32 de 2017 (Total de 30 informes)⁷⁷</p> <p>(2017)</p>	<p>Material com abordagem de dados epidemiológicos</p>	<p>Dados sobre a oportunidade de tratamento (mediana de dias) de início do tratamento, nos casos que evoluíram a óbito e recomendações as Secretarias de Saúde estaduais e municipais, para divulgar o Protocolo de Tratamento de Influenza-2015, com ênfase no tratamento oportuno dos casos de SRAG e de SG com condições e fatores de risco</p>
<p>Boletim Epidemiológico: Situação Epidemiológica da Influenza no Brasil, até a Semana Epidemiológica 32 de 2017⁷⁸</p> <p>(2017)</p>	<p>Material com apresentação de dados epidemiológicos</p>	<p>Dados de oportunidade de tratamento com oseltamivir (mediana de dias) de início do tratamento, nos casos que evoluíram a óbito, no documento há dados sobre o número de tratamentos distribuídos aos estados até a SE 32</p>

ANEXO A – Instrumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE) II

DOMÍNIO 1. ESCOPO E FINALIDADE

1. O(s) objetivo(s) global(is) da diretriz encontra(m)-se especificamente descrito(s).

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

2. A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

3. A população (pacientes, público, etc.) a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

DOMÍNIO 2. ENVOLVIMENTO DAS PARTES

4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc.).

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

DOMÍNIO 3. RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

8. Os critérios de seleção de evidências estão claramente descritos.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

9. Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

10. Os métodos utilizados para a formulação das recomendações estão claramente descritos.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

DOMÍNIO 3. RIGOR DO DESENVOLVIMENTO (continuação)

11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

12. Existe uma ligação explícita entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

14. O procedimento para atualização da diretriz está disponível.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

DOMÍNIO 4. CLAREZA DA APRESENTAÇÃO

15. As recomendações são específicas e sem ambigüidade.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

16. As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

17. As recomendações-chave são facilmente identificadas.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

DOMÍNIO 5. APLICABILIDADE

18. A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras à sua aplicação.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser postas em prática.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

DOMÍNIO 6. INDEPENDÊNCIA EDITORIAL

22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.

1 Discordo totalmente	2	3	4	5	6	7 Concordo totalmente
--------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Comentários

ANEXO B – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP Fiocruz-Brasília

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
(FIOCRUZ - BRASÍLIA)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso e efetividade do oseltamivir no tratamento de casos graves de influenza

Pesquisador: Erica Tatiane da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66751317.4.0000.8027

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.039.383

Apresentação do Projeto:

O objeto de estudo é o uso e efeito do oseltamivir no tratamento da influenza, a partir de dados nacionais fomentados pelo Sistema de Vigilância da Influenza. Segundo os autores apesar da atualidade e relevância da área, são escassos os estudos voltados à epidemiologia da influenza no Brasil, ainda mais no que se refere ao perfil epidemiológico após o período pandêmico e à efetividade do tratamento com oseltamivir. Tais evidências são fundamentais para a compreensão da análise situacional em questão e para uma análise crítica da política brasileira de tratamento da influenza, fomentando evidências para o fortalecimento das atividades deste Sistema de Vigilância

Objetivo da Pesquisa:

Analisar o uso e a efetividade do oseltamivir no tratamento de casos graves de influenza no Brasil, no período de 2013 a 2016.

Objetivos específicos

Descrever o perfil epidemiológico dos casos graves de influenza notificados no Brasil.

Identificar os fatores associados ao uso e oportunidade do tratamento com oseltamivir entre os casos graves de influenza.

Investigar o efeito do oseltamivir na redução de óbitos por influenza.

Endereço: Av L3 Norte Campus Darcy Ribeiro, Gleba A, SC 4 CAMPUS UNIVERSITARIO DARCY RIBEIRO
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3329-4746 **E-mail:** cepbrasil@fiocruz.br

Continuação do Parecer: 2.039.383

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de uma pesquisa de risco mínimo. O estudo utilizará dados secundários de acesso público, gerados no âmbito da vigilância epidemiológica, notificados no SINAN Influenza Web. Destaca-se que constituem dados não nominais, assegurando, assim, o sigilo, privacidade e confidencialidade dos participantes. Todos os arquivos e relatórios referentes à pesquisa ficarão sob a guarda e responsabilidade da coordenadora do estudo, com acesso restrito à equipe da pesquisa.

Como benefícios, o estudo possibilitará o conhecimento sobre o uso e efetividade do oseltamivir no tratamento de casos graves de influenza, fomentando evidências para a respectiva política e diretrizes dos protocolos de vigilância e tratamento desta doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa atual e relevante, bem redigida e com rigor científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória solicitados, foram enviados.

Recomendações:

Apresentar relatório ao final da pesquisa ao CEP, para que este possa concluir o tramite de submissão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto sem pendência ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após análise documental, verificou-se que o projeto atende todas as obrigatoriedades da RESOLUÇÃO Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016, podendo ser considerado aprovado para executar a pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_810191.pdf	03/04/2017 20:30:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_UsoEEfetividadeDoOseltamivir.pdf	03/04/2017 20:21:12	Erica Tatiane da Silva	Aceito

Endereço: Av L3 Norte Campus Darcy Ribeiro, Gleba A, SC 4 CAMPUS UNIVERSITARIO DARCY RIBEIRO
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3329-4745 E-mail: cepbrasil@fiocruz.br

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
(FIOCRUZ - BRASÍLIA)



Continuação do Parecer: 2.039.383

Investigador	Projeto_UsoEEfetividadeDoOseltamivir.pdf	03/04/2017 20:21:12	Erica Tatiane da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattes_RayzahTeodoroDeOliveira.pdf	03/04/2017 15:26:00	Erica Tatiane da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattes_DaianaAraujoDaSilva.pdf	03/04/2017 15:25:43	Erica Tatiane da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattes_EricaTatianeDaSilva.pdf	03/04/2017 15:25:26	Erica Tatiane da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SolicitacaoDeDispensaTcle.pdf	03/04/2017 15:25:00	Erica Tatiane da Silva	Aceito
Outros	CartaDeEncaminhamento.pdf	03/04/2017 15:19:13	Erica Tatiane da Silva	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_UsoEfetividadeDoOseltamivir.pdf	03/04/2017 14:47:41	Erica Tatiane da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 30 de Abril de 2017

Assinado por:
Ieda Maria Ávila Vargas Dias
(Coordenador)

Endereço: Av L3 Norte Campus Darcy Ribeiro, Gleba A, SC 4 CAMPUS UNIVERSITARIO DARCY RIBEIRO
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3329-4746 E-mail: cepbrasil@fiocruz.br

ANEXO C – DECLARAÇÃO DE INTERESSE E CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DAS é formada em enfermagem e especialista em epidemiologia; atua como consultora técnica da área de Vigilância da Influenza, na Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. ETS tem graduação e mestrado em Odontologia e doutorado em Ciências da Saúde; é Pesquisadora em Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz de Brasília, integrante do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde. RTO é farmacêutica, auxiliar de pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz de Brasília e Primeira Secretária do Sindicato dos Farmacêuticos do Distrito Federal.

DAS participou da concepção do estudo, coleta dos dados bibliográficos, documentais e epidemiológicos, aplicação do AGREE II, análise dos dados e redação da dissertação. ETS participou da concepção e orientação do estudo, aplicação do AGREE II, análise dos dados, redação e revisão do trabalho. RTO participou do levantamento bibliográfico e aplicação do AGREE II.

Nenhuma das autoras depende economicamente, em sua atuação profissional, do uso da tecnologia avaliada, além de não ter relações nem receber financiamento de empresas, pesquisadores ou outros profissionais que possam ser beneficiados ou prejudicados financeiramente devido ao uso do oseltamivir ou pelas recomendações do Protocolo de Tratamento da Influenza.

Brasília, 29 de setembro de 2017.

Daiana Araujo da Silva

Erica Tatiane da Silva

Rayzah Teodoro de Oliveira