

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ (SESA/CE)

Assunto: ORIENTAÇÃO SOBRE O USO DA MEDICAÇÃO SULFATO DE OSELTAMIVIR (TAMIFLU®) NA PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO OU TRATAMENTO DE CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DE GRIPE (INFLUENZA).

A Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, através do Centro de Inteligência em Saúde do Estado e da Escola de Saúde Pública do Ceará, vem por meio desta orientar quanto à recomendação profilática ou terapêutica da medicação antiviral sulfato de oseltamivir (Tamiflu®) por crianças e adultos com exposição de risco, quadro suspeito ou confirmado de Gripe (Influenza) atendidos nos Serviços de Saúde públicos ou privados.

Resumo das orientações:

- A **maioria** dos casos de infecção pelo vírus **Influenza** se manifesta como síndrome gripal ou resfriado comum, que em geral possuem o **caráter benigno e autolimitado**, costumando se resolver em cerca de uma semana com a utilização de medicamentos sintomáticos;
- O **uso das medicações antivirais** está indicado fundamentalmente para indivíduos com síndrome gripal (SG) e **fatores de risco ou nos casos que já apresentam sinais de complicações (síndrome respiratória aguda grave, SRAG)**;
- A medicação antiviral possui **maior eficácia quando utilizada precocemente**, especialmente nas **primeiras 48 horas** do surgimento dos sintomas;
- Em **situações especiais** o medicamento poderá ser indicado como **profilaxia pós-exposição** de risco, em intervalo de até de 48 horas após o contato, em indivíduos com mais de 3 meses de idade, assintomáticos e presença de **fatores de risco** para complicações;
- O **uso indiscriminado** de medicamentos deve ser **evitado** pode resultar no **desabastecimento** do insumo, limitando o acesso dos indivíduos que realmente necessitam utilizar as medicações. Também poderá resultar na **seleção de variantes virais resistentes** ao medicamento;
- O **objetivo do uso** da medicação é a **redução das complicações entre os indivíduos mais vulneráveis**. Recursos preventivos, tais como **vacinação e medidas comportamentais** (isolamento de casos, uso de máscaras, distanciamento social) são as **formas mais efetivas** de controle das epidemias de influenza.

1. RECOMENDAÇÃO

O uso do sulfato de oseltamivir pode ser indicado na profilaxia pós-exposição ao vírus influenza ou tratamento da gripe, podendo beneficiar determinados indivíduos com redução do tempo de sintomas e, principalmente, redução do risco de suas complicações. A observação das indicações, contraindicações, posologia e formas de administração é fundamental para garantir os melhores resultados e evitar riscos potenciais.

Indicação terapêutica: A medicação sulfato de oseltamivir está indicada de acordo com as manifestações clínicas e a presença de fatores de risco para complicações (1):

- **Indivíduos com fatores de risco apresentando síndrome gripal;**
- **Indivíduos apresentando SRAG, independente da presença fatores de risco;**

OBS: A prescrição de antivirais a indivíduos sem fatores de risco, apresentando síndrome gripal ou manifestações menos comuns, não costuma ser recomendada na maioria dos casos, podendo ser considerada individualmente, a depender das peculiaridades do caso e da disponibilidade da medicação na rede de saúde.

Manifestações clínicas (1,2):

- **Síndrome gripal (SG):** Costuma ser caracterizada pelo início súbito da combinação de **sintomas febris** (febre, prostração, mialgias e cefaleia) E **respiratórios** (coriza, dor de garganta, tosse seca). Os sintomas febris costumam predominar no início do quadro, especialmente em crianças, usualmente remitindo em 2 a 5 dias. Os sintomas respiratórios podem se iniciar após algumas horas ou poucos dias, costumando durar por cerca de uma semana, embora possam se estender por mais alguns dias em certos casos, mesmo na ausência de infecção bacteriana;

- **Síndrome respiratória aguda grave (SRAG):** São caracterizados pela ausência de melhora ou deterioração do quadro clínico, usualmente com **prejuízo da função respiratória** (dispneia, taquipneia, hipoxemia [**SpO₂<95%**]), circulatória (hipotensão, oligúria, alteração do sensorio) ou descompensação de doenças de base;

- **Manifestações menos comuns:**

Resfriado comum: Surgimento de sintomas respiratórios com ausência de sintomas febris (adultos) ou discretos (crianças);

Sintomas gastrointestinais: Vômitos e diarreia são incomuns em adultos, mas podem ser observados em 10 a 20% dos casos em crianças;

Síndrome dengue-símile: Em alguns indivíduos os sintomas febris podem ser predominantes e os respiratórios sutis ou ausentes. Em tais casos, o diagnóstico diferencial com dengue e outras causas de síndrome febril aguda indiferenciada pode ser necessário.

• Fatores de risco para complicações relacionadas à Influenza (1)

Individuais	Comorbidades
Gestantes e puérperas (2 sem)	Pneumopatias (incluindo asma)
Adultos ≥ 60 anos	Pacientes com tuberculose
Crianças < 5 anos (↑ < 2 anos, ↑↑ < 6 meses)	Cardiovasculopatia (incluindo HAS)
População indígena aldeada	Nefropatias
Indivíduos < 19 anos (uso prolongado AAS)	Hepatopatias
	Doenças hematológicas (↑ Anemia falciforme)
	Distúrbios metabólicos (↑ Diabete melito)
	Doenças neurológicas (↓ Função respiratória)
	Imunossupressão (HIV, corticoides, quimioterápicos, neoplasias, inibidores TNFα)
	Obesidade (↑ IMC ≥ 40 em adultos)

Cuidados:

- Nos casos de SG em que os **antivirais** forem indicados as medicações devem ser iniciadas preferencialmente no **período de até 48 horas após o início dos sintomas**;
- **Nos casos de SRAG** em que os antivirais forem indicados as medicações devem ser iniciadas preferencialmente no período de **até 5 dias após o início dos sintomas**;
- Todos os pacientes com SG e **fatores de risco devem ser orientados a retornar ao serviço de saúde** para reavaliação dos sintomas e eventos adversos, idealmente no período de **24 a 48 horas**;
- Pacientes com diagnóstico de SRAG devem ser acompanhados em regime de internação hospitalar ou observação, devendo ser monitorado quanto à evolução do quadro e ocorrência de eventos adversos;
- O **uso indiscriminado dos antivirais**, fora das recomendações preconizadas **NÃO é recomendável**, podendo causar desabastecimento do medicamento durante epidemias, além de favorecer o aparecimento de resistência viral.

Indicação profilática: A medicação Oseltamivir pode estar indicada como profilaxia pós-exposição para indivíduos com **fatores de risco e/ou não imunizados (não vacinados ou com baixa probabilidade de resposta imune)**. Recomenda-se que tais indivíduos preencham os seguintes critérios (1,3–5):

Orientações para uso de Oseltamivir para Influenza

30 de dezembro de 2021 | Página 4/7

- **Indivíduo assintomático**, com idade mínima de 3 meses, **exposto a menos de 48 horas** a caso suspeito ou confirmado de influenza;
- A **exposição de risco** costuma ser caracterizada por convivência prolongada relacionada à coabitação ou cuidados domiciliares sem uso adequado de EPIs;
- **Fatores de risco:**
 - Indivíduos com fatores de risco para SRAG não vacinados ou que receberam a vacina a menos de 2 semanas*;
 - Crianças menores de 9 anos não vacinadas ou que tiverem recebido apenas uma dose da vacina, especialmente se tiverem fatores de risco;
 - Pessoas com graves imunodeficiências (HIV/Aids, imunossupressores);
 - Profissional de laboratório não imunizado que tiver manipulado amostras com o vírus influenza e sem equipamento de proteção individual (EPI) adequado;
 - Profissionais da saúde não imunizados envolvidos em procedimentos invasivos geradores de aerossóis ou manipulação de material biológico contendo o vírus influenza sem EPI adequado;
 - Indivíduos com fatores de risco, residentes em instituições fechadas e hospitais de longa permanência, durante surtos institucionais.
- **Estimativa da proteção imune** considerar o **estado vacinal adequado quando a última dose preconizada tiver sido realizada a mais de 2 semanas**. Considerar a possibilidade de resposta vacinal, a depender do grau de imunocomprometimento. Considerar a compatibilidade entre os antígenos vacinais utilizados e a circulação das variantes virais predominantes durante o momento epidemiológico específico.

Cuidados:

- A quimioprofilaxia não deve ser prescrita para indivíduos sintomáticos ou após 48 horas de exposição;
- Indivíduos devem ser advertidos que a **quimioprofilaxia reduz, mas não elimina o risco de infecção pelo vírus influenza**. Os casos que se tornarem sintomáticos deverão buscar atendimento para ter a posologia ajustada para dose terapêutica;
- O **tratamento empírico precoce** é considerado como medida alternativa adequada na maioria dos casos, buscando orientar o paciente a procurar atendimento logo após o eventual início dos primeiros sintomas;
- A **quimioprofilaxia indiscriminada NÃO é recomendável**, podendo causar desabastecimento do medicamento durante epidemias, além de favorecer o aparecimento de resistência viral;
- A quimioprofilaxia **NÃO deve ser utilizada em substituição à vacinação** contra influenza, medida profilática mais efetiva;

- O antiviral deve ser administrado durante a potencial exposição à pessoa com influenza e continuar por mais sete dias após a última exposição conhecida.

Posologia (1): O fosfato de oseltamivir poderá ser administrado com finalidade **terapêutica** ou **profilática**, de acordo com a posologia proposta na tabela abaixo.

Paciente	Faixa etária	Peso	Tratamento (5 dias)	Profilaxia (10 dias)
Adultos	-		75 mg, 12/12h	75 mg, 1 x d
Crianças ≥ 1 ano	-	≤ 15Kg	30 mg, 12/12h	30 mg, 1 x d
	-	> 15-23 Kg	45 mg, 12/12h	45 mg, 1 x d
	-	> 23-40 Kg	60 mg, 12/12h	60 mg, 1 x d
	-	> 40Kg	75 mg, 12/12h	75 mg, 1 x d
Crianças < 1 ano	0 a 8 meses*	-	3 mg/Kg, 12/12h	3 mg/Kg, 1 x d*
	9 a 11 meses	-	3,5 mg/Kg, 12/12h	3,5 mg/Kg, 1 x d
Recém-nascidos	Prematuros	-	1 mg/Kg, 12/12h, 5 dias	-
	37 a < 38 sem (IG)	-	1 mg/Kg, 12/12h, 5 dias	-
	38 a 40 sem (IG)	-	1,5 mg/Kg, 12/12h, 5 dias	-
	> 40 sem	-	3 mg/Kg, 12/12h, 5 dias	-

*Profilaxia não costuma ser recomendada em crianças menores de 3 meses

Apresentação e administração(1,6):

- A medicação está disponível em **cápsulas gelatinosas de 30, 45 e 75mg**;
- Deve ser administrado por via oral, com ou sem alimento, embora a administração com alimento possa aumentar a tolerabilidade em alguns pacientes;
- Para os pacientes que vomitam até uma hora após a ingestão do medicamento deve ser administrada uma dose adicional.

- A **abertura da cápsula** pode ser realizada visando melhor tolerabilidade de alguns pacientes;
 - Abrir a cápsula cuidadosamente e despejar todo o conteúdo em um pequeno recipiente;
 - Adicione pequena porção (1 colher de chá) de alimento adocicado (mel, calda de chocolate, açúcar dissolvido, cobertura de sobremesa, leite condensado, calda de frutas ou iogurte) e misture bem;
 - Agite essa mistura e administre todo conteúdo ao paciente, imediatamente após o preparo;
 - Repita o procedimento para cada nova dose.
- A **diluição da medicação** poderá ser realizada para adequação da posologia ou ajuste para melhor tolerabilidade:
 - Abrir a cápsula antes do preparo cortando a ponta superior com uma tesoura limpa;
 - Usar recipiente limpo com água potável;
 - Não é necessário retirar qualquer pó branco não dissolvido (excipiente inerte);
 - Adicione todo o conteúdo da cápsula em um copo de vidro limpo;
 - Adicione água (pode ser adocicada), utilizando seringa graduada e misture bem;
 - A concentração de 15 mg/mL poderá ser obtida pela diluição de cápsulas de 30 mg (em 2 mL), 45 mg (3 mL) ou 75 mg (5 mL);
 - Aspire com a seringa a quantidade prescrita ao paciente, de acordo com a receita médica;
 - Administre o conteúdo ao paciente, imediatamente após o preparo.

Contraindicações (1,6,7):

- Fosfato de Oseltamivir é contraindicado para indivíduos com histórico de hipersensibilidade a um de seus componentes. Deve ser utilizado com cautela por indivíduos com algumas condições crônicas, como cardiopatias, hepatopatias, pneumopatias e nefropatias, podendo ser necessário o reajuste para a função renal. A segurança não foi estabelecida para crianças menores de um ano, apresentando recomendação mais restrita para esta população, devendo ser avaliado risco-benefício. **Não é contraindicado durante a gestação (categoria B).** Existem poucos estudos relacionados ao uso da medicação por lactantes. Apesar de evidências de eliminação no leite materno de pequena quantidade da droga, seu uso costuma ser considerado e encorajado.

Ajuste para função renal (1): As recomendações para a realização de ajustes de acordo com a função renal estão listadas na tabela abaixo.

Comprometimento renal (TFG mL/min)	Tratamento (5 dias)	Profilaxia (10 dias)
Leve (>60-90)	75 mg 12/12h	75 mg 1 x dia
Moderado (>30-60)	30 mg 12/12h	30 mg 1 x dia
Severo (>10-30)	30 mg 1 x dia	30 mg, cada 48h
Hemodiálise (≤10)	30 mg após sessão HD	30 mg pós-HD alternada
Diálise peritoneal contínua ambul. (≤10)	30 mg pós-troca dPCa	30 mg 1 x sem pós-troca

TFG, taxa de filtração glomerular

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Protocolo de tratamento de Influenza: 2017. Ministério da Saúde Secr Vigilância em Saúde Dep Vigilância das Doenças Transm [Internet]. 2018;1–51. Available from:https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf
2. Brasil. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. 4a Edição. Ministério da Saúde. Brasília-DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços.; 2019. 01–727 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf
3. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. Clin Infect Dis. 2019;68(6):895–902.
4. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports [Internet]. 2011 Jan 21;60(1):1–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248682>

5. Zachary KC. Prevention of seasonal influenza with antiviral drugs in adults [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Dec 29]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-seasonal-influenza-with-antiviral-drugs-in-adults?search=influenzachemoproph&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7
6. Farmanguinhos. Oseltamivir - Bula para profissionais de saúde [Internet]. Rio de Janeiro-RJ;2018. Available from: https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/07/Farmanguinhos-oseltamivir_Bula_Profissional.pdf
7. Lexicomp. Oseltamivir: Drug information [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Dec 29]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/oseltamivir-drug-information?search=oseltamivir&source=panel_search_result&selectedTitle=1~46&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F204096