

MINISTÉRIO DA SAÚDE

**USO RACIONAL DOS
MEDICAMENTOS FOSFATO DE
OSELTAMIVIR E ZANAMIVIR PARA OS
CASOS DE INFECÇÃO PELO VÍRUS
DA INFLUENZA**



Brasília - DF
2022

2022 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsm.s.saude.gov.br.

Tiragem: 1ª edição – 2022 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Coordenação-Geral de Monitoramento das Políticas Nacionais de

Assistência Farmacêutica e de Medicamentos

Esplanada dos Ministérios, Edifício sede, bloco G, sobreloja

CEP: 70058-900– Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-6281

Site: www.saude.gov.br/medicamentos

E-mail: daf@saude.gov.br

Supervisão-Geral:

Marcelo Queiroga

Hélio Angotti Neto

Sandra de Castro Barros

Sidney Richardson de Araújo Costa Roriz

Elaboração de texto:

João Paulo Campos Fernandes

Jônatas Cunha Barbosa Lima

Organização:

Fabiana Carneiro de Araujo Costa

Natalia Rodrigues Pinheiro da Ponte

Projeto gráfico e diagramação:

Rebeca Ximenes

Ilustração:

Freepik

Normalização:

Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Emendas de diagramação:

Gustavo Saraiva – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Uso racional dos medicamentos fosfato de oseltamivir e zanamivir para os casos de infecção pelo vírus da Influenza [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

15 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web:

http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_medicamentos_oseltamivir_zanamivir_Influenza.pdf

1. Uso racional de medicamentos. 2. Influenza Humana. 3. Terapêutica. I. Título.

CDU 615.03:616.921.5

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2022/0015

Título para indexação:

Rational use of medicines oseltamivir phosphate and zanamivir for influenza virus infection



1 Considerações sobre o uso racional de medicamentos antivirais para o tratamento da influenza

Considerando a Portaria de Consolidação nº 2, anexo 1 do anexo XXVII, que discorre sobre a Política Nacional de Medicamentos como parte essencial da Política Nacional de Saúde, constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população.¹

A Política Nacional de Medicamentos contempla diretrizes e define prioridades de vários temas relacionados aos medicamentos: inspeção, controle e garantia da qualidade, seleção, aquisição e distribuição, desenvolvimento científico e tecnológico e o **uso racional de medicamentos**.

Os vírus são microrganismos simples, intracelulares obrigatórios, compostos de ácidos nucleicos (DNA ou RNA – filamento simples ou duplo) circundado por

um envoltório proteico denominado capsídeo. Alguns vírus também possuem um envelope lipídico que, da mesma forma que o capsídeo, pode conter glicoproteínas antigênicas.²

Os vírus respiratórios são os agentes causadores de doenças mais frequentes em humanos. Os vírus respiratórios que comumente circulam em todos os continentes como agentes infecciosos são **vírus influenza**, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza, metapneumovírus, rinovírus, coronavírus, adenovírus e bocavírus.³

Devido às características dos vírus listados acima infectarem os seres humanos nos tecidos específicos, pelas células epiteliais das vias aéreas, por consequência resulta na depuração mucociliar, obstrução das vias aéreas e dificultando a troca gasosa. Além disso, os vírus que infectam as células epiteliais das vias aéreas apresentam períodos de incubação, transmissibilidade, sintomatologia, prevenção e recuperação do paciente similares. Muitos sintomas ocasionados pela infecção viral estão relacionados às síndromes gripais e aos de resfriado comum, em alguns casos podem promover infecções respiratórias dos tratos superiores e inferiores do paciente.⁴

Os agentes atualmente disponíveis para o tratamento de infecções podem ser classificados como aqueles que inibem diretamente a replicação viral no nível celular (antivirais), os que modificam a resposta do hospedeiro à infecção (imunomoduladores) e aqueles que inativam diretamente a infectividade viral (anticorpos, virucidas ou microbicidas).⁵

Os agentes antivirais podem ser adicionalmente classificados de acordo com dois mecanismos gerais. Ao primeiro grupo – e mais numeroso – pertencem os análogos de ácidos nucleicos que inibem a síntese de DNA ou RNA virais ao competirem com ácidos nucleicos endógenos pela incorporação no genoma viral pelas enzimas DNA polimerase ou RNA transcriptases virais. O segundo meca-

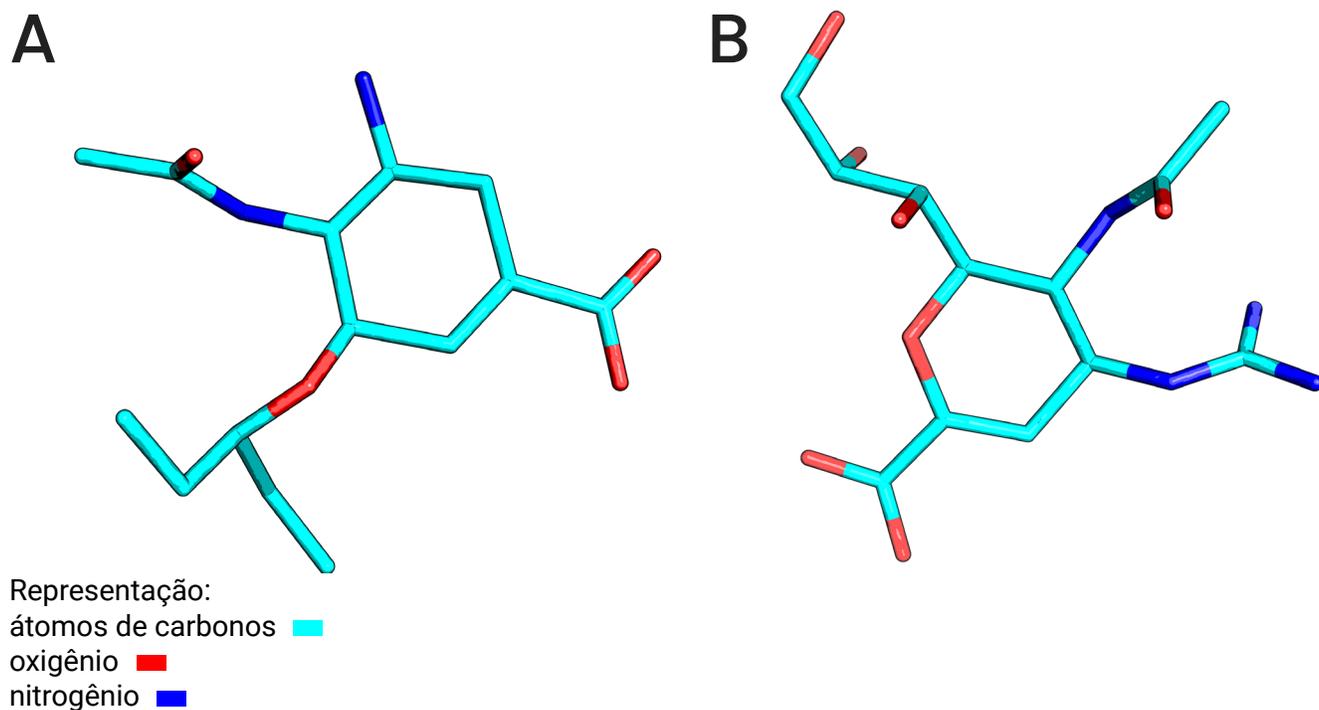
nismo é a inibição das funções de outras enzimas ou proteínas virais essenciais, incluindo aquelas responsáveis pela ligação viral ou a liberação das células. Por exemplo, os principais antivirais para os vírus da influenza inibem proteínas virais responsáveis pelo desnudamento (proteína M2) ou liberação e disseminação (neuraminidase).⁶

Os inibidores da proteína M2, amantadina e rimantadina, apresentam as características de serem eficazes apenas contra o vírus influenza A; surgimento resistência acelerada; e não apresentam registro no país na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. As atuais cepas do vírus influenza A H3N2, Influenza A (H1N1) pdm09 apresentam resistentes aos inibidores M2, assim como a cepa do vírus influenza A H5N1.⁷

Existem quatro inibidores de neuramidase licenciados em algumas partes do mundo, zanamivir, fosfato de oseltamivir, peramivir e laninamivir. Os fármacos peramivir, laninamivir, assim como a amantadina e rimantadina, também não apresentam registro na Anvisa.

Atualmente, o Ministério da Saúde disponibiliza o fosfato de oseltamivir de 30 mg, 45 mg e 75 mg, em comprimido, e o zanamivir 5 mg, em pó para inalação oral, - presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) - para o tratamento de infecções causadas pelo vírus da influenza A e B. (Figura 1).

Figura 1 – Estrutura do A) fosfato de oseltamivir e B) zanamivir



Fonte: Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos.

O fosfato de oseltamivir e zanamivir são análogos de ácido siálico que inibem as neuraminidases ao interagirem competitivamente com o sítio enzimático ativo dos vírus da influenza A e B. Dessa forma, os inibidores da neuraminidase, zanamivir e o fosfato de oseltamivir atuam na fase de liberação/brotamento do vírus da progênie dos vírus influenza, agindo na prevenção de agregados virais e na disseminação do vírus no trato respiratório.⁸



2 Protocolo de Tratamento de Influenza

Reforçamos as recomendações constantes do protocolo de tratamento de Influenza: 2017, do Ministério da Saúde, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, que são:

- Em situações especiais, o julgamento clínico e virológico (testes laboratoriais) de amostras respiratórias devem guiar a decisão terapêutica para prolongar o tratamento por período superior a cinco dias em pacientes com doença grave ou prolongada.
- A prescrição do fosfato de oseltamivir deve ser considerada baseada em julgamento clínico, preferencialmente nas primeiras **48 horas após o início da doença**, além dos medicamentos sintomáticos e da hidratação,

independentemente da situação vacinal, mesmo em atendimento ambulatorial.

- A quimioprofilaxia com antiviral **não é recomendada** se o período após a última exposição* a uma pessoa com infecção pelo vírus for maior que 48 horas.

*Considera-se exposição a pessoa que teve contato com caso suspeito ou confirmado para influenza até 48 horas.

- A quimioprofilaxia indiscriminada **não é recomendável**, pois pode promover o aparecimento de resistência viral.

Considerando o protocolo de tratamento de Influenza, as condições e fatores de risco para complicações a serem consideradas são:

- Grávidas em qualquer idade gestacional, puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal).
- Adultos ≥ 60 anos.
- Crianças < 5 anos (sendo que o maior risco de hospitalização é em menores de 2 anos, especialmente as menores de 6 meses com maior taxa de mortalidade).
- População indígena aldeada ou com dificuldade de acesso.
- Indivíduos menores de 19 anos de idade em uso prolongado de ácido acetilsalicílico (risco de síndrome de Reye).

- Indivíduos que apresentem:
 - Pneumopatias (incluindo asma).
 - Pacientes com tuberculose de todas as formas (há evidências de maior complicação e possibilidade de reativação).
 - Cardiovasculopatias (excluindo hipertensão arterial sistêmica).
 - Nefropatias (necessário ajuste de dose, se necessário).
 - 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 encefálico – AVE ou doenças neuromusculares).
 - Imunossupressão associada a medicamentos (corticoide \geq 20 mg/dia por mais de duas semanas, quimioterápicos, inibidores de TNF-alfa) neoplasias, HIV/aids ou outros.
 - Obesidade (especialmente aqueles com índice de massa corporal – IMC \geq 40 em adultos).
- Indivíduos em instituições e hospitais de longa permanência (exemplos: asilos, hospitais psiquiátricos).

Ainda de acordo com o protocolo de tratamento de Influenza: 2017, o tratamento, posologia e administração do fosfato de oseltamivir e do zanamivir, para o tratamento da influenza, estão discriminados na tabela 1.

Tabela 1 – Tratamento, posologia e administração do fosfato de oseltamivir e zanamivir

Fármaco	Faixa etária	Posologia	
Fosfato de oseltamivir	Adulto	75 mg, 12/12h, 5 dias	
	Criança maior de 1 ano de idade	≤15 kg	30 mg, 12/12h, 5 dias
		> 15 kg a 23 kg	45 mg, 12/12h, 5 dias
		> 23 kg a 40 kg	60 mg, 12/12h, 5 dias
		> 40 kg	75 mg, 12/12h, 5 dias
	Criança maior de 1 ano de idade	0 a 8 meses	3 mg/kg, 12/12h, 5 dias
		9 a 11 meses	3 mg/kg, 12/12h, 5 dias
Zanamivir	Adulto	10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12h, 5 dias	
	Criança	10 mg: duas inalações de 5 mg, 12/12h, 5 dias	

Fonte: Retirado do Protocolo de tratamento de Influenza: 2017. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

As demais orientações sobre as definições de caso, manejo clínico, tratamento, situações especiais e outras recomendações podem ser consultadas no Protocolo de tratamento de Influenza: 2017 pelo link:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf

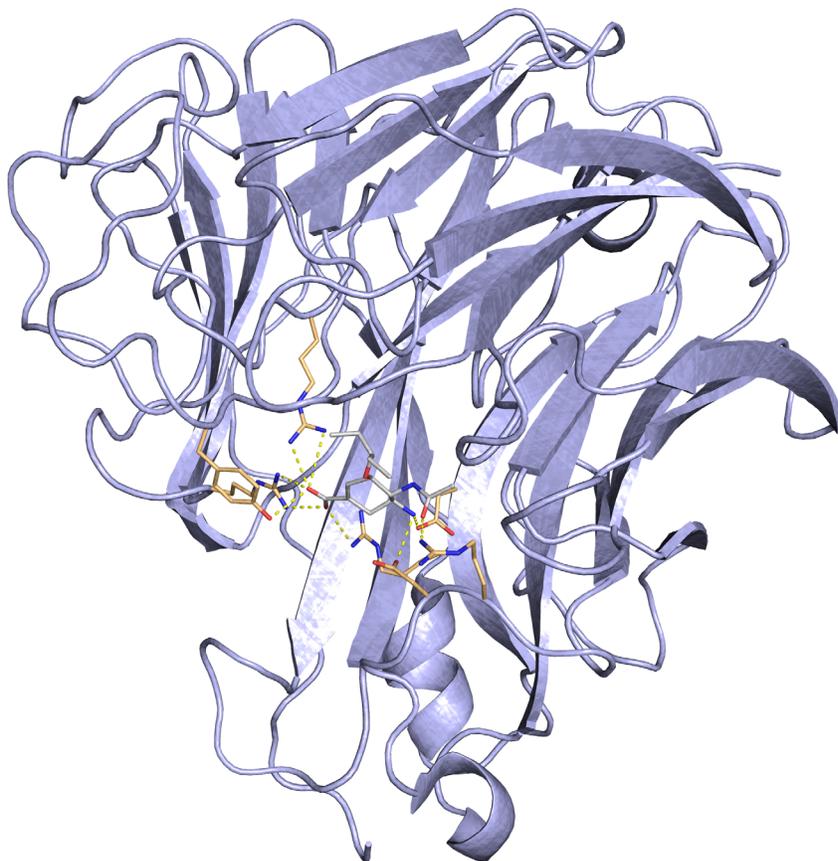


3 Resistência aos antivirais para o tratamento da influenza

Diante do uso excessivo do fosfato de oseltamivir, na temporada de influenza de 2008 a 2009, praticamente todas as cepas de influenza A H1N1 foram resistentes a esse fármaco. As cepas de influenza A H1N1, comumente conhecida como “gripe suína”, em sua maioria, foram sensíveis ao oseltamivir, entretanto, casos esporádicos de resistência ao oseltamivir foram detectados nesta cepa.⁹

Estudos sugerem que mutações específicas na neuraminidase conferem resistência ou diminuem a sua sensibilidade ao fosfato de oseltamivir (Figura 2)⁷. **Diante das evidências apresentadas, ressaltamos a relevância pelo uso racional de medicamentos para o tratamento da influenza.**

Figura 2 – Estrutura da neuraminidase de influenza A (azul) ligada com o fosfato de oseltamivir (cinza). Estudos sugerem que mutações nas posições H274, E119, D198, I222, R292 e N294 conferem resistência ou diminuem a sensibilidade do medicamento⁷. Os resíduos da neuramidase e a interação com o oseltamivir estão destacados em amarelo



Fonte: Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos.

O desenvolvimento de resistência aos fármacos atualmente disponíveis e a disseminação de vírus resistentes constitui um desafio primordial na quimioterapia e na quimioprofilaxia das infecções causadas pelo vírus da influenza, resultando nas recomendações de uso racional presentes neste documento.

Além disso, como apresentado, a escassez de tratamento disponíveis (fosfato de oseltamivir e zanamivir) corroboram e reforçam a utilização do uso racio-

nal dos medicamentos para o tratamento de influenza, uma vez que se, porventura, a resistência for concretizada, não haverá tratamentos disponíveis para o tratamento de infecções causadas pelo vírus da influenza.

Atentamos para os numerosos relatos do surgimento de vírus resistentes entre pacientes imunocomprometidos em tratamento ou profilaxia com fosfato de oseltamivir^{10,11,12,13,14}. Também existem relatos de transmissão de vírus da influenza resistentes aos tratamentos disponíveis em ambientes hospitalizados entre pacientes imunocomprometidos^{15,16}.



4 Conclusão

Diante da gama de vírus que podem causar síndrome gripais, o uso racional dos antivirais, como o zanamivir e fosfato de oseltamvir é uma estratégia importante para minimizar o impacto de potenciais resistências ao tratamento disponível atualmente.

Quando usados contra vírus suscetíveis, os fármacos disponibilizados pelo Ministério da Saúde, são 70–90% eficazes e reduzem a duração dos sintomas quando usados para tratamento da influenza^{17,18}. Dessa forma, preza-se pelo uso racional dos medicamentos para a manutenção da eficácia e sucesso terapêutico dos pacientes confirmados pela infecção do vírus influenza.

Ressaltamos que as recomendações pelo uso racional de medicamentos são universais a todos da comunidade. Com o aumento da circulação dos vírus que utilizam as vias aéreas como porta de entrada para as infecções, a demanda pelo me-

dicamento fosfato de oseltamivir cresce proporcionalmente nos serviços de saúde. A ampliação das recomendações e medidas convenientes podem ser feitas pelos gestores e serviços, sempre levando em consideração os critérios farmacológicos, epidemiológicos, clínicos e os demais que julguem necessário, para o melhor atendimento da população.

De acordo com o mecanismo de ação dos inibidores da neuraminidase, o tratamento adequado de pacientes com síndrome respiratórias depende de diagnóstico preciso e oportuno, uma vez que o fosfato de oseltamivir e zanamivir são eficazes na redução dos sintomas e a duração da doença. O diagnóstico precoce pode ajudar a reduzir o uso inadequado de antibióticos e oferecer a opção de uso de terapia antiviral. As informações de vigilância da influenza, bem como os testes de diagnóstico podem auxiliar no julgamento clínico e ajudar a orientar as decisões de tratamento.

As informações epidemiológicas podem ser consultadas nos boletins epidemiológicos disponibilizados pelo Ministério da Saúde, no site: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos>. Ainda se tratando de dados epidemiológicos, as demandas devem ser encaminhadas a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (DEIDT), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), pelo e-mail: gripe@saude.gov.br.

Em se tratando do fluxo de envio dos medicamentos, a Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME), do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF), da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), do Ministério da Saúde, realiza o envio dos antivirais para tratamento de influenza para as Secretarias Estaduais de Saúde (SES). Os pedidos, bem como as dúvidas em relação ao fosfato de oseltamivir e zanamivir podem ser enviadas ao e-mail: estrategico.variadas@saude.gov.br.

Referências

¹BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação n.º 2, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Anexo 1 do Anexo XXVII. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html#ANEXOXXVIITITICAPIII. Acesso em: 17 jan. 2022.

²VOET, Donald. **Fundamentos de bioquímica: a vida em nível molecular**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

³ALBERTS, Bruce. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

⁴GOLDMAN, Lee. **Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

⁵ROUSE, B. *et al.* Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? **Nat. Rev. Immunol.**, v. 10, p. 514-526, 2010.

⁶MATROSOVICH, M. N. *et al.* Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. **J. Virol.**, v. 78, p. 12665-12667, 2004.

⁷MCKIMM-BRESCHKIN, J. L. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, v. 7, p. 25-36, 2012. Suppl. 1.

⁸MCAULEY, J. L. *et al.* Influenza Virus Neuraminidase Structure and Functions. **Front. Microbiol.**, v. 10, p. 39, 2019.

⁹MOSCONA, A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. **N. Engl. J. Med.**, v. 360, p. 953-956, 2009.

¹⁰HARVALA, H. *et al.* The emergence of oseltamivir-resistant pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus amongst hospitalised immunocompromised patients in Scotland, November-December, 2009. **Euro Surveill.**, v. 15, p. ii:19536, 2010.

¹¹TRAMONTANA, A. R. *et al.* Oseltamivir resistance in adult oncology and hematology patients infected with pandemic (H1N1) 2009 virus, Australia. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 16, p. 1068-1075, 2010.

¹²CAMPANINI, G. *et al.* First case in Italy of acquired resistance to oseltamivir in an immunocompromised patient with influenza A/H1N1v infection. **J. Clin. Virol.**, v. 48, p. 220-222, 2010.

¹³MEMOLI, M. J. *et al.* Rapid selection of oseltamivir and peramivir resistant pandemic H1N1 virus during therapy in 2 immunocompromised hosts. **Clin. Infect. Dis.**, v. 50, p. 1252-1255, 2010.

¹⁴CHAN, P. A. *et al.* Oseltamivir-resistant 2009-2010 pandemic influenza A (H1N1) in an immunocompromised patient. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 16, p. 1576-1578, 2010.

¹⁵CHEN, L. F. *et al.* Cluster of oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections on a hospital ward among immunocompromised patients-North Carolina, 2009. **J. Infect. Dis.**, v. 203, p. 838-846, 2011.

¹⁶MOORE, C. *et al.* Evidence of person to person transmission of oseltamivir resistant pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus in a hematology unit. **J. Infect. Dis.**, v. 203, p. 18-24, 2011.

¹⁷HSU, J. *et al.* Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies **Ann. Intern. Med.**, v. 156, p. 512-524, 2012.

¹⁸KAISER, L.; HAYDEN, F. G. Hospitalizing influenza in adults. *In*: REMINGTON, J. S.; SWARTZ, M. N. (ed.). **Current clinical topics in infectious diseases**. Malden: Blackwell Science, 1999. p. 112-134.

Conte-nos o que pensa
sobre esta publicação.
[Clique aqui e](#)
responda a pesquisa.

DISQUE SAÚDE **136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

**Governo
Federal**