



TÓPICOS RELEVANTES SOBRE O VÍRUS DA GRIPE INFLUENZA A(H1N1) E O FÁRMACO OSELTAMIVIR

RELEVANT TOPICS ON THE VIRUS OF AVIAN INFLUENZA A (H1N1) and the drug OSELTAMIVIR

TEMAS RELEVANTES DEL VIRUS DE LA INFLUENZA AVIAR A (H1N1) y el oseltamivir

Cícera Andréa da Silva¹ e Edna Sayuri Suyenaga^{2*}

1 Discente do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Feevale
- Campus II. CEP 93352-000. Novo Hamburgo. RS. Brasil.

2 Docente do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Feevale -
Campus II. CEP 93352-000. Novo Hamburgo. RS. Brasil.

E-mail para correspondência: suyenaga@feevale.br

Recebido em 21/07/2010, Aceito em 26/05/2011

RESUMO: A gripe é considerada uma doença de alta transmissibilidade que compromete as vias respiratórias, sendo causada pelo vírus influenza, o qual pode ser classificado entre os tipos A, B ou C. Um novo subtipo viral do vírus influenza A, o A(H1N1) foi responsável pela pandemia de 2009. O oseltamivir foi o antiviral de escolha para tratamento dos pacientes infectados, uma vez que diminui a intensidade e duração da infecção, mas quando administrado tardiamente, sua interferência é muito pequena, não justificando a sua utilização, a não ser que haja comorbidades. Desta forma, o presente trabalho visa realizar um breve levantamento bibliográfico sobre o vírus A(H1N1) e compilar as principais informações farmacológicas sobre o oseltamivir.

Palavras-chaves: oseltamivir, vírus, influenza A, gripe, antiviral

ABSTRACT: The flu is considered a disease with high transmissibility, compromising the airway. It is caused by the influenza virus, which can be classified in A, B and C types. A new viral subtype of influenza A virus, the H1N1, was responsible a global pandemic in 2009. Oseltamivir is the choice antiviral for treatment of infected patients, since it decreases the intensity and duration of infection. The late administration though, interferes slightly, not justifying its use - unless there are comorbidities. Thus, this study aims a brief bibliography review on the virus H1N1 and collects the main pharmacological information on oseltamivir.

Keywords: oseltamivir, viruses, influenza A, flu, antiviral

RESUMEN: La gripe es considerada como una enfermedad con alta transmisibilidad que compromete las vías respiratorias, causada por el virus de la gripe, que puede ser clasificada entre los tipos A, B o C. Un nuevo subtipo del virus de influenza A virus, el A(H1N1) fue responsable de la pandemia de 2009. Oseltamivir es el antiviral de elección para el tratamiento de pacientes infectados, ya que disminuye la intensidad y duración de la infección, pero cuando se administra tarde, su interferencia es muy pequeña, que no justifica su uso, salvo que existan comorbilidades. Así, este estudio apunta a una breve bibliografía sobre el virus H1N1 y recoger los principales datos farmacológicos en oseltamivir.

Palabras claves: oseltamivir, influenza A, gripe, antivirales

INTRODUÇÃO

A gripe é uma enfermidade que compromete as vias respiratórias, caracterizada por quadro febril agudo, secundário à infecção provocada pelo vírus influenza A ou B¹, sendo que o primeiro pode ser mantido em um grande reservatório natural, apresentando desta forma, uma alta capacidade de infecção e mutação, o que lhe permite causar epidemias².

A gravidade da doença é bastante variável, caracterizada por sintomas como febre entre 38 a 40°C, calafrios, fadiga, cefaléia, tosse seca, dor de garganta, congestão nasal ou coriza, mialgias, anorexia, dores abdominais, quadros de rinofaringite leve até pneumonia viral, com complicações fatais².

Em abril de 2009, um novo subtipo viral do vírus influenza A, o A(H1N1) foi identificado entre espécimes clínicos obtidos inicialmente nos Estados Unidos,

no México e Canadá, sendo este evento considerado na época pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como situação de emergência em saúde pública de interesse internacional, fato considerado devido a uma parcela significativa de morbidade e mortalidade na população mundial. Em julho deste mesmo ano, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou nível de alerta para a fase 6, marcando assim a primeira pandemia global desde 1968^{3,4}.

Dentre os antivirais disponíveis no mercado farmacêutico para o tratamento e profilaxia da gripe destacam-se a rimantadina e a amantadina. Porém, devido ao baixo espectro de ação destes fármacos e ao rápido desenvolvimento de resistência viral, além do aparecimento de reações adversas como transtornos do sistema nervoso central (SNC) e alterações gastrintestinal (náuseas e vômitos), a sua utilização têm sido restrita na prática clínica². Antivirais como os inibidores da neuraminidase, a citar oseltamivir e zanamivir, foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de infecções causadas por vírus influenza A e B, sendo então recomendados na prática clínica¹.

O fármaco oseltamivir foi considerado o antiviral mais eficaz e amplamente utilizado, sendo recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para o

tratamento dos pacientes infectados pelo vírus influenza A (H1N1)^{5,6}.

Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi realizar um breve levantamento bibliográfico sobre a gripe A (H1N1) e o fármaco oseltamivir, quanto à farmacocinética e farmacodinâmica, forma de apresentação farmacêutica, suas principais indicações, contra-indicações e reações adversas.

VÍRUS INFLUENZA A

O *Myxovirus influenzae*, também denominado vírus influenza, é o agente etiológico da gripe. Pertencem à família *Orthomyxoviridae*, gênero *Influenzavirus*. Trata-se de uma partícula envelopada de RNA de fita simples, que pode ser classificada entre os tipos A, B ou C, conforme as diferenças antigênicas exibidas por duas das proteínas estruturais, o nucleocapsídeo e as proteínas da matriz². Verifica-se a ocorrência contínua de alterações antigênicas no grupo A dos vírus da influenza e, em menor grau no grupo B, enquanto o tipo C parece ser antigenicamente estável. Desta forma, apenas os tipos A e B, apresentam relevância clínica¹.

O vírus influenza A pode ser mantido em grande reservatório natural, quer seja em aves selvagens ou marinhas, de onde emerge causando doenças em aves domésticas, cavalos, porcos e seres humanos². Este vírus apresenta dois antígenos de superfície

que são usados para classificar e identificar as diferentes amostras isoladas: a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA), sendo que o primeiro possui 16 tipos de HA (H1 a H 16) e o segundo, tipos de 9 NA, denominados de N1 a N9^{3,4,6}.

Um novo subtipo viral do vírus influenza A, o H1N1 foi detectado pela primeira vez em abril de 2009, o qual é resultante da combinação de três genes do antigo subtipo H1N1, encontrado inicialmente em suínos na América do Norte, sendo dois genes de origem aviária e um gene humano^{7,8}.

O vírus influenza A é transmitido de pessoa para pessoa, por meio da propagação das secreções respiratórias, como gotículas contaminadas, expelidas através da tosse ou espirro e também pelo contato com objetos contaminados com materiais respiratórios ou gastrintestinais⁹. Estes vírus penetram no sistema respiratório, através das mucosas e atingem a corrente sanguínea, onde atacam as células do aparelho respiratório, principalmente do trato inferior, provocando com isso o aumento de produção de coriza. Para tanto, o vírus utiliza as hemaglutininas (HA) e as neuraminidases (NA) que recobrem a sua superfície, sendo estas essenciais no mecanismo de adesão e liberação das partículas virais no hospedeiro^{1,5}.

A hemaglutinina (HA) liga-se ao receptor do ácido siálico, presente na membrana celular, mediando a

introdução do vírus na célula hospedeira. Após as proteínas virais promovem a duplicação do RNA viral e produzem RNA viral mensageiro, utilizando o mecanismo metabólico do hospedeiro para sintetizar novas proteínas virais. Estas proteínas, juntamente com as cópias de RNA viral, formam então cópias do vírus, em seguida a neuraminidase (NA), realiza a clivagem dos resíduos de ácido siálico ligados aos vírus recém-formados que emergem da célula infectada, permitindo uma nova série de invasões celulares^{3,4}.

Sem a ação da neuraminidase (NA), a replicação do vírus estaria limitada, uma vez que esta desempenha um papel crucial na disseminação viral, através da dissolução de resíduos de ácido siálico em mucina, provocando a diminuição da viscosidade do muco, facilitando assim, a propagação do vírus⁴. A replicação do vírus influenza A atinge seu máximo entre 24 e 72 horas após o início dos primeiros sintomas¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA GRIPE A (H1N1)

Conforme dados fornecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os sintomas mais frequentes para a infecção por pelo vírus influenza H1N1 são: febre com início súbito a 39°C, dor de cabeça intensa, frequentes calafrios, cansaço extremo, leve dor de garganta, tosse seca e contínua, catarro com pouca freqüência, intensas dores musculares e

ardor nos olhos⁷. Podendo ser seguida de artalgia, prostração, fadiga, sendo que os sintomas respiratórios tornam-se mais evidentes e mantêm-se em geral por três a quatro dias após o desaparecimento da febre⁸.

A ocorrência de sintomas como vômito e diarreia em 25% dos pacientes além da ocorrência de congestão nasal. Em casos de maior gravidade principalmente em jovens e crianças pode ocorrer apnéia, taquipnéia, dispnéia, cianose central, desidratação, alterações no estado mental e irritabilidade extrema. As complicações são raras, mas podem incluir infecções bacterianas como a pneumonia, sinusite, otite média, inclusive complicações respiratórias que podem ser fatais⁷.

DIAGNÓSTICO DA GRIPE A (H1N1)

O paciente diagnosticado como suspeito de influenza A(H1N1) é denominado como ILI (*Influenza-like-illness*). Para fins de confirmação, é coletada uma amostra viral (*swab* nasal ou na garganta) a qual é pelo teste de *RT-PCR* (Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa), onde são empregadas técnicas que amplificam a detecção da sequências de ácido nucléico viral específico, cujo resultado pode ser disponibilizado em até 24 horas^{9,10}.

GRUPO DE RISCO

Os relatos iniciais demonstraram que 80% dos afetados pela gripe A(H1N1) são indivíduos entre 20 a 39 anos. São considerados de maior risco as mulheres grávidas, obesos, pessoas de qualquer idade com doenças crônicas, condições que incluem doenças pulmonares, doença cardiovasculares, hepáticas, insuficiência renal, diabetes e indivíduos imunossuprimidos, devido à medicação, transplante de órgãos, quimioterapia (por neoplasia) ou com SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)¹¹.

Mulheres grávidas apresentaram maior morbidade e mortalidade, quando comparadas às não gestantes. Verificou-se também, que pode ocorrer transmissão através da placenta, com altas taxas de aborto ou parto prematuro, sendo que a ocorrência de febre durante o primeiro trimestre tem sido associada a um risco aumentado para os defeitos na formação do tubo neural no feto, além de maior risco de complicações como pneumonia na gestante¹¹.

O FÁRMACO OSELTAMIVIR

O desenvolvimento de inibidores neuraminidase (NA) foi uma das conquistas científicas, ao longo de quase seis décadas. Estruturalmente, os inibidores da neuraminidase (NA) são análogos de ácido N-acetilneuraminico (ácido siálico mais abundante em eucariotos), sendo um componente de

mucoproteínas em secreções respiratórias. Os ácidos siálicos são carboidratos localizados nas posições terminais de glicoconjugados da membrana celular, estando envolvidos em processos biológicos como mediadores na adesão célula-célula, mediadores na comunicação intercelular, renovadores celulares e de receptores para bactérias e vírus. Desta forma, este processo despertou interesse para os estudos no sítio ativo da neuraminidase, pois esta liga-se fortemente a resíduos monoméricos de ácido siálico das glicoproteínas celulares¹¹⁻¹³.

O fosfato de oseltamivir entrou em prática clínica em 1999⁶, o qual tornou-se rapidamente o fármaco de escolha para tratar pandemia de gripe A(H1N1) em 2009^{5,6}. Trata-se de um pró-fármaco do carboxilato de oseltamivir, sua forma ativa, o qual sofreu esterificação na porção etila, o qual foi planejado através de estudos de cristalografia e química combinatória¹³. O seu processo de obtenção industrial é realizado partir do ácido (-)-chiquímico¹⁴. Este composto fenólico pode ser obtido do anis estrelado chinês (*Illicium verum* Hook.) ou através do processo de biotecnologia, empregando-se *Escherichia coli* geneticamente modificada¹⁵.

FARMACODINÂMICA DO OSELTAMIVIR

A estrutura tridimensional da neuraminidase é constituída por 4

monômeros de proteínas idênticos que compartilham um ponto de ancoragem comum no envelope viral. Cada monômero possui uma profunda fenda, sendo este o local para a ligação com resíduos de ácido siálico da célula hospedeira¹.

O fármaco oseltamivir possui um grupo hidrofóbico que se liga fortemente para uma área hidrofóbica, no interior da fenda de cada monômero da estrutura da neuraminidase, provocando uma alteração de configuração no sítio ativo, inativando a enzima e consequentemente impedindo a liberação de novas partículas virais da célula infectada¹. Também, ao bloquear a neuraminidase, impede que ocorra a clivagem do vírus, uma vez que estes ficam aderidos à célula, sendo alvos do sistema de defesa do organismo hospedeiro; além de que, o fato de ficarem imóveis também propicia a auto-destruição viral⁴.

FARMACOCINÉTICA DO OSELTAMIVIR

Devido à limitada absorção oral do oseltamivir em função do seu grupo hidrofóbico, este é administrado na forma de fosfato de oseltamivir, o qual é prontamente absorvido a partir do trato gastrointestinal sendo mais de 90% metabolizado por esterases hepáticas e rapidamente convertido a um único metabólito ativo, o carboxilato de oseltamivir^{14,15}.

Cerca de 75% a 80% de uma dose de fosfato de oseltamivir, administrado por via oral é absorvida pelo trato gastrointestinal atingindo a circulação sistêmica, o qual não está altamente ligado às proteínas plasmáticas (43%), sendo que a sua distribuição não é bem caracterizada em humanos¹².

A administração concomitante com alimentos não altera significativamente as concentrações plasmáticas do oseltamivir, podendo reduzir a ocorrência de reações gastrointestinais como náuseas e vômitos¹².

Quanto ao tempo para concentração máxima (T_{máx}), apresenta concentrações plasmáticas máximas de 3 a 4 horas após administração oral.³⁶ Após atingir a concentração máxima (C_{máx}), a concentração plasmática do fármaco rapidamente declina, com tempo de meia-vida de 1 a 3 horas para o fosfato de oseltamivir, enquanto que os níveis de carboxilato de oseltamivir é de 6 a 10 horas^{12,14}.

Atinge seu estado estacionário plasmático com valores de concentração máxima (C_{máx}) de 185,7 nM e de 1,3 µM respectivamente, para o oseltamivir carboxilato e fosfato de oseltamivir, com a dose de 75 mg /2 x dia¹⁶.

O oseltamivir é eliminado principalmente através da urina (> 99%), cuja eliminação renal é superior à taxa de filtração glomerular, indicando que a secreção tubular pode ocorrer. Tanto o pró-fármaco, quanto o seu metabolito ativo são eliminados

basicamente inalterados através dos rins¹⁶.

POSOLOGIA E FORMA FARMACÊUTICA DO OSELTAMIVIR

A dosagem padrão recomendada de fosfato de oseltamivir no tratamento da gripe para adultos e crianças a partir de 8 anos com 40 kg ou mais de peso corporal é de uma cápsula de 75 mg, a cada 12 horas, por 5 dias, com início do tratamento dentro do primeiro ou segundo dia do aparecimento dos sintomas da gripe, devendo ser ingerida inteira e com água⁷.

Para a profilaxia da gripe após contato com um indivíduo infetado a dose também é de 75 mg, porém uma vez ao dia, durante 10 dias, sendo que a terapia deve ser iniciada dentro de até dois dias após a exposição. Até que mais dados estejam disponíveis, nos pacientes graves, pode-se utilizar dose de 150 mg a cada 12 horas, por até 10 dias⁷.

A dose pediátrica da suspensão oral (contendo 12mg/mL) entre 1 a 12 anos é de 2 mg/kg seguindo as mesmas orientações para adultos, devendo ser administrada duas vezes por dia por 5 dias, para tratamento da gripe e para o tratamento profilático pediátrico as doses devem ser administradas somente uma vez ao dia durante 10 dias¹².

Este fármaco não está disponível para administração parenteral, mas tem boa disponibilidade por via entérica. Nos

pacientes com insuficiência renal com clearance abaixo de 30 mL/min/1,73m² a dose deve ser reduzida pela metade. Para pacientes em diálise contínua, é aceitável tanto manter a dose normal como reduzi-la para metade da dose usual. Para pacientes com insuficiência hepática não é necessário correção de dose¹².

INDICAÇÕES DO OSELTAMIVIR

O oseltamivir é indicado para tratamento e profilaxia de infecção por influenza A e B, bem como a todos os indivíduos com síndrome gripal, que apresentam fator de risco para as complicações de influenza como: Crianças com idade inferior a 02 anos ou pessoas com mais de 60 anos de idade; pacientes imunodeprimidos (câncer, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), e em condições crônicas (diabéticos, cardiopatas, asma, obesidade mórbida) e gestantes^{12, 16}.

CONTRA-INDICAÇÕES DO OSELTAMIVIR

Não deverá ser usado por pessoas alérgicas ao fosfato de oseltamivir ou a qualquer substância contida no produto. Este medicamento é contra-indicado para crianças menores de 1 ano de idade, devido a sua segurança e eficácia ainda não terem sido estabelecidas. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reconhece

seu possível benefício e orienta aos médicos que, ao prescreverem este medicamento a esse grupo etário, a decisão sobre o seu uso deve ser tomada em conjunto com a autoridade sanitária local¹⁷.

Para tratamento profilático pediátrico em bebês menores de 3 meses seu uso não é recomendado, exceto em situação julgada crítica^{12, 17}.

REAÇÕES ADVERSAS DO OSELTAMIVIR

O oseltamivir tem causado mais comumente reações como dor de cabeça, náuseas, vômitos e tontura nos indivíduos durante o tratamento com este fármaco¹⁸.

Quando o oseltamivir é administrado junto com alimento, a incidência de queixas gastrintestinais é de intensidade ligeira e transitória. Há relatos de comportamentos neuropsiquiátricos anormais, aparecimento de estado confusional, convulsões, delírios, alucinações, diarreia, perda da consciência, vômitos, febre e dores de cabeça, bem como prurido e urticária^{18, 19}.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DO OSELTAMIVIR

Os estudos com o fosfato de oseltamivir sugerem que a co-administração de probenecida resulta em um aumento de aproximadamente duas

vezes na exposição ao metabólito ativo, devido à diminuição na secreção tubular ativa no rim¹⁹.

Quando administrado com etanol, bem como medicamentos contendo álcool ou estimulantes do sistema nervoso central, podem contribuir para mudanças comportamentais, como quadros de psicose¹⁹.

CAMPANHA DE VACINAÇÃO CONTRA INFLUENZA A(H1N1) NO BRASIL

Com o avanço da pandemia, o Governo brasileiro verificou a necessidade de campanha de vacinação, principalmente em indivíduos mais susceptíveis à infecção. As vacinas monovalentes contra a gripe A(H1N1), adquiridas pelo Ministério da Saúde do Brasil, são constituídas de um vírus inativado, se apresentando como suspensões. Em 2010, estas foram distribuídas por etapas na seguinte ordem de grupos prioritários: Trabalhadores de saúde, população indígena, gestantes, crianças de 6 meses a 2 anos, pessoas com doenças crônicas, população de 20 a 29 anos, idosos (mais de 60 anos) com doenças crônicas, população de 30 a 39 anos. As vacinas registram uma efetividade média maior que 95 %. A resposta máxima na produção de anticorpos é observada entre o 14º e o 21º dia após a vacinação²⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os vírus possuem alta capacidade mutagênica, dentre estes, o vírus influenza. Inicialmente tratado com fármacos inibidores da proteína M2, como a rimantadina e amantadina, atualmente o seu uso é obsoleto, devido ao aparecimento de cepas resistentes.

Em meados de abril de 2009, no Brasil, surgem os primeiros casos de indivíduos infectados pelo novo subtipo do vírus influenza, o A(H1N1). Para o seu tratamento foi recomendado o uso de oseltamivir.

Até então, aquisição comercial do fármaco era apenas pela apresentação de receita médica. Para evitar o uso indiscriminado deste fármaco e reduzir ao máximo o surgimento de cepas resistentes, a partir de 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determinou que a sua aquisição fosse realizada com a retenção da receita, como ocorre com outros medicamentos de controle especial.

Atualmente o fármaco está sendo produzido também pelo laboratório do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) sendo oferecido gratuitamente pelo Programa Farmácia Popular, do Ministério da Saúde.

O potencial para a propagação de cepas do vírus influenza A (H1N1) resistentes ao oseltamivir, justifica que seja limitada a oferta mundial deste fármaco, para evitar que este seja mais um medicamento obsoleto na terapia

antiviral. Cabe salientar a importância de seu uso adequado e racional, bem como controlar e/ou erradicação deste tipo viral. Informar e orientar a população, sobre o

REFERÊNCIAS

1. Dreitlein WB, Maratos J, Brocavich J. Zanamivir and Oseltamivir: Two New Options for the Treatment and Prevention of Influenza. *Clin. Ther.* 2001;23(3):327-55.
2. Beigel J, Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Res.* 2008;78:91-102.
3. Chen CY, Huan HJ, Tsai FJ, Chen CY. Drug design for Influenza A virus subtype H1N1. *J. Taiwan Inst. Chem. Engrs.* 2010;41: 8-15.
4. Du QS, Wang SQ, Huang RB, Chou KC. Computational 3D structures of drug-targeting proteins in the 2009-H1N1 influenza A virus. *Chem. Phys. Lett.* 2010;485:191-95.
5. Collins PJ, Haire LF, Lin YP, Liu J, Russel RJ, Walker PA et al. Structural basis for oseltamivir resistance of influenza viruses. *Vaccine.* 2009; 27:6317-323.
6. Wang SQ, Du QS, Huang RB, Zhang DW, Chou KC. Insights from investigating the interaction of oseltamivir (Tamiflu) with neuraminidase of the 2009 H1N1 swine flu virus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 386:432-36.
7. Fitzgerald DA. Human swine influenza A [H1N1]: Practical advice for clinicians early in the pandemic. *Paediatric. Respiratory Rev.* 2009; 10:154-58.
8. Machado AA. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35(5): 464-69.
9. Gavin PJ, Tomson RB. Review of rapid diagnostic tests for influenza. *Clin. Appl. Immunol. Rev.* 2003; 4:151-72.
10. Guo L, Garten RJ, Foust AS, Sessions WM, Okomo-Adhiambo M, Gubavera LV et al. Rapid identification of oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) viruses with H274Y mutation by RT-PCR/restriction fragment length polymorphism assay. *Antiviral Res.* 2009; 82: 29-33.

11. Falagas ME, Vouloumanou EK, Baskouta E, Rafailidis PI, Polyzos K, Rello J. Treatment options for 2009 H1N1 influenza: evaluation of the published evidence. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010; 35(5):1-7.
12. Dutkowski R, Smith JR, Davies BE. Safety and pharmacokinetics of oseltamivir at standard and high dosages. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010; 35(5):461-467.
13. Rungrotmongkol T, Frecera B, De-Eknamkulb W, Hannongbuac S, Miertusa S. T.Design of oseltamivir analogs inhibiting neuraminidase of avian influenza virus H5N1. *Antiviral Res.* 2009; 82: 51-58.
14. Silva FC. Síntese total do (-)-oseltamivir (Tamiflu®) por reações do tipo Dominó. *R.V.Q.* 2009; 1:87-90.
15. Nie L.; Shi X. A novel asymmetric synthesis of oseltamivir phosphate (Tamiflu) from (-)-shikimic acid. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2009; 20: 124-29.
16. Escher B, Bramazb N, Lienertb J, Neuwoehnerb J, Straubc JO. Mixture toxicity of the antiviral drug Tamiflu® (oseltamivir ethylester) and its active metabolite oseltamivir acid. *Aquat. Toxicol.* 2010; 96: 194-202.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O uso do oseltamivir (Tamiflu®) em crianças menores de 1 ano de idade. [on line]. Brasília - DF; 2010. [cited 2010 apr 02]. Available from:
<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2009/federal309.htm>
18. Yoshino T, Nisijima K, Shioda K, Yui K, Kato S. Oseltamivir (Tamiflu®) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci. Lett.* 2008; 438, 67-69.
19. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Mar CD. Possible harms of oseltamivir - a call for urgent action. *The Lancet.* 2009;374: 1312-13.
20. Vranjac A. Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA). Informe epidemiológico influenza pandêmica H1N1 2009. [cited 2010 mai 20]. Available from:
http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa76_influa.htm.

Artigo de revisão baseado no trabalho de conclusão de Cícera A. Silva, orientado por Edna Suyenaga.