

OSELTAMIVIR NO TRATAMENTO DA COVID-19.

Revisão sistemática rápida

Esta revisão rápida (rapid review methodology) foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Associação Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) e a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC).

- Cinara Stein – Pesquisadora, NATS-HMV
- Maicon Falavigna – Consultor técnico, NATS-HMV
- Cássia Garcia Moraes Pagano – Pesquisadora, HMV
- Débora Dalmas Gräf – Analista de dados epidemiológicos, HMV
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Verônica Colpani – Pesquisadora, NATS-HMV

Citar como: Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. Associação hidroxycloquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/27/oseltamivir-no-tratamento-da-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as três instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa para fortalecimento do SUS, por meio do PROADI-SUS.

São Paulo, 23 de maio de 2020

RESUMO

Contexto: Em meio à situação emergencial de pandemia, os medicamentos antivirais comumente usados na prática clínica estão sendo investigados para o tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do oseltamivir no tratamento da Covid-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) com buscas em 18 de maio de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, foi identificado um estudo clínico com dados disponíveis e três protocolos de estudos clínicos em andamento. Com base no estudo de coorte disponível, o uso de oseltamivir não se associou a redução significativa da mortalidade ou do tamanho da lesão pulmonar por tomografia computadorizada de tórax. **Conclusão:** Até o momento, a eficácia e a segurança do oseltamivir para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Oseltamivir; Revisão Sistemática

CONTEXTO

Com o surgimento do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e número crescente de populações infectadas, há um esforço global em busca de tratamentos eficazes para o combate à Covid-19. Milhares de pesquisadores em todo o mundo estão estudando os efeitos de medicamentos já existentes para o tratamento e prevenção da Covid-19.

Atualmente, não há vacina e/ou medicamentos terapêuticos específicos direcionados ao SARS-CoV-2. Diferentes drogas como nelfinavir, lopinavir, oseltamivir, atazanavir e ritonavir comumente utilizados na prática clínica estão sendo investigados para o tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) ¹. O oseltamivir é um inibidor potente e seletivo das neuraminidases indicado na prevenção e tratamento de gripe por vírus influenza A e vírus influenza B ². Alguns estudos estão avaliando seu efeito isolado ou em associação com outros medicamentos no tratamento da Covid-19 ³.

Considerando a disponibilidade deste medicamento no mercado e iniciativas de pesquisas sobre o tópico, a eficácia clínica e a segurança deste medicamento precisam ser avaliadas para permitir recomendações sobre o seu uso no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Nesse sentido, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes para utilização deste fármaco. Assim, o objetivo dessa revisão sistemática rápida foi avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do oseltamivir no paciente com infecção pela Covid-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do oseltamivir no tratamento da Covid-19.

PERGUNTA ESTRUTURADA (acrônimo PICOS)

Oseltamivir é eficaz e seguro no manejo de pacientes com Covid-19?

- P (população): paciente com infecção pela Covid-19
- I (intervenção): oseltamivir

- C (comparadores): placebo, tratamento convencional ou outros tratamentos ativos.
- O (outcomes, desfechos): mortalidade, hospitalização, complicações, qualidade de vida.
- S (studies, estudos): ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, ensaios clínicos quase-randomizados, estudos de coorte e de caso controle.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida pelo Núcleo de Avaliações de Tecnologias em Saúde do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV) com colaboração da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico confirmado de infecção pela Covid-19.

(b) Tipos de intervenção

Oseltamivir

(c) Tipos de estudo

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle.

Critérios para exclusão de estudos

Estudos experimentais pré-clínicos, estudos em animais, séries de casos e relato de caso. Publicações em outros idiomas que não inglês, espanhol e português foram excluídos devido à insuficiência técnica e pelo caráter urgente da síntese.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos, priorizando os seguintes:

Primários

- Mortalidade
- Melhora clínica

Secundários

- Tempo de internação hospitalar (geral e em UTI)
- Eventos adversos
- Alta hospitalar

Terciários:

- Desfechos laboratoriais (redução de carga viral, níveis séricos de LDH e IL-6).
- Melhora radiológica

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases consideradas de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)

- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>)
- World Health Organization (WHO) para a Covid-19 (<https://search.bvsalud.org/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Apêndice 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 18 de maio de 2020. Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por uma revisora. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio do gerenciador de referências bibliográficas EndNote (<https://endnote.com>).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane ⁴;
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I ⁵;
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I ⁵;

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

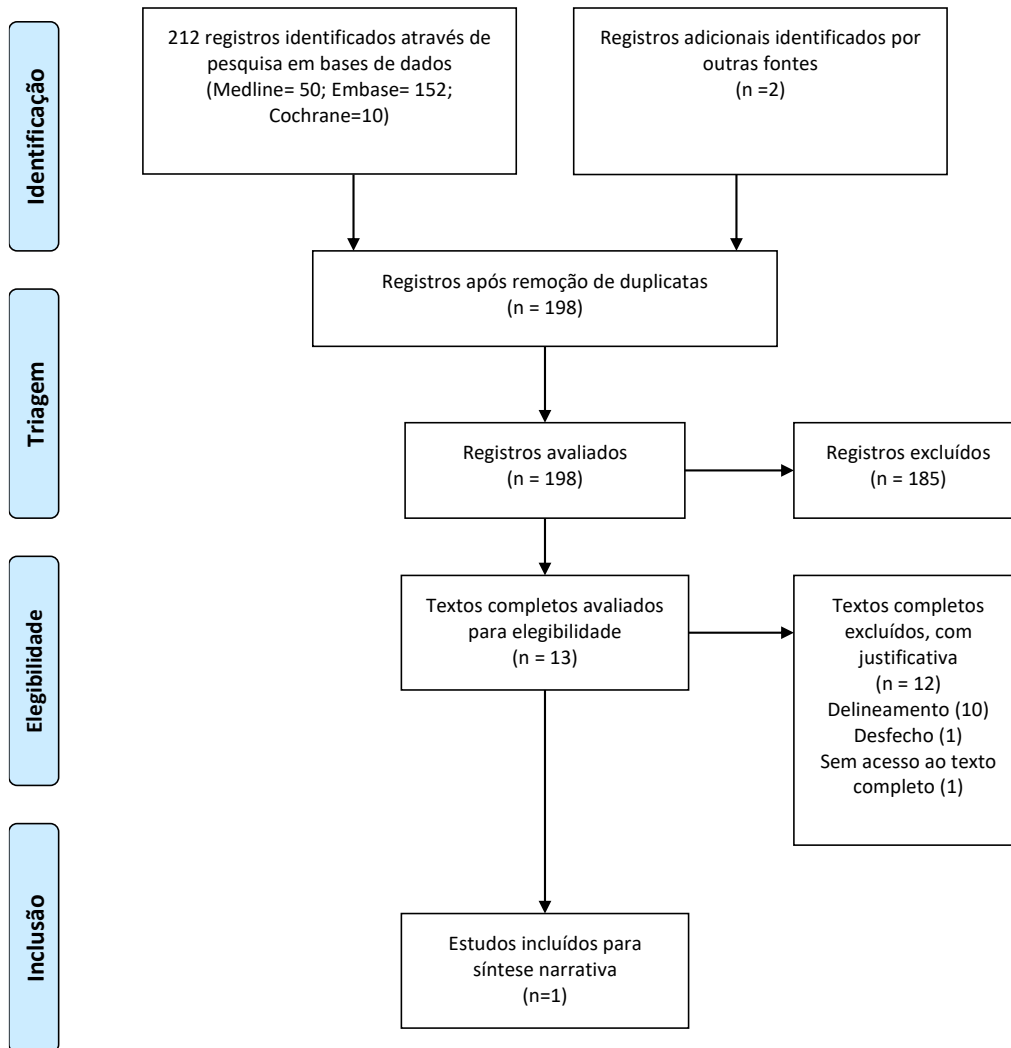
Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE ⁶ e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 214 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 16 referências duplicadas (referências idênticas) e 185 referências que não estavam de acordo com a PICO, após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 13 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de um estudo ³, e excluiu doze referências ⁷⁻¹⁸ (segunda etapa). A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentados no **Apêndice 2**. O fluxograma do processo de seleção está na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.



Após o processo de seleção, um estudo de coorte prospectivo foi incluído (publicado no formato *preprint*). Adicionalmente, três estudos clínicos em andamento foram identificados (**Apêndice 3**).

Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados do estudo incluído. Os detalhes dos três estudos em andamento estão apresentados no **Anexo 3**.

Nenhum ECR foi encontrado avaliando a efetividade do uso de oseltamivir em pacientes com Covid-19.

Estudo de coorte com 504 pacientes hospitalizados por COVID-19, avaliou o uso de oseltamivir, lopinavir+ritonavir e umifenovir. A taxa de mortalidade no grupo que utilizou oseltamivir (n=66) foi de 12,2% versus 16,2% no grupo que não utilizou (OR 0,71; IC95% 0,28-1,59). Também não houve diferença em relação à redução do tamanho da lesão pulmonar por tomografia computadorizada de tórax (41,2% versus 43,3%). O estudo apresenta limitações metodológicas importantes como falta de randomização, representatividade da amostra e falta de controle para fatores confundidores³.

Quadro 1. Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Resultados	Financiamento
Liu et al., 2020 ³	Coorte prospectiva	<p>504 pacientes de 3 hospitais com COVID-19. Média de idade: 59,5 anos (DP± 14,9).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 257 pacientes receberam umifenovir; • 66 pacientes receberam oseltamivir; • 259 pacientes receberam lopinavir/ritonavir 	<p>- Umifenovir - Lopinavir/ ritonavir - Oseltamivir</p> <p>As doses não foram descritas. Não relata tempo de tratamento.</p> <p>Outras intervenções foram administradas nos pacientes, mas não foram avaliados individualmente no estudo: cloroquina, hidroxiclороquina, Favipiravir, corticóides, ganciclovir, imunoglobulina, albumina, oxigênio, ventilação.</p>	<p>Mortalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umifenovir x não uso: 7,0% x 24,7% (OR: 0,230 (IC 95%: 0,124- 0,411) • Oseltamivir x não uso: 12,2% x 16,21%; OR: 0,713 (IC95%:0,282 – 1,589) • Lopinavir/Ritonavir x não uso: 14,29% x 17,14%; OR: 0,806 (IC95%: 0,483- 1,341) <p>- Redução média do tamanho da lesão por TC: (n=326 sobreviventes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umifenovir (209 pacientes) x não uso (117 pacientes): 46,43% (DP± 29,00) x 36,80% (DP± 24,95); • Oseltamivir (55 pacientes) x não uso (271 pacientes): 41,18% x 43,34% • Lopinavir/Ritonavir (186 pacientes) x não uso (140 pacientes): 37,26% x 50,56%. 	NI

NI: Não informado

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés do estudo de coorte, bem como a justificativa para cada julgamento, está apresentado nos Quadros 2.

Quadro 2. Risco de viés dos estudos comparativos não randomizados (ferramenta ROBINS-I)

Domínio	Liu 2020 ³
Viés devido a fatores de confusão	Risco grave de viés Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável.
Viés relacionados à seleção dos participantes no estudo	Risco moderado de viés O início da intervenção não coincide para todos participantes, porém foi realizado análise de ajustamento.
Viés na classificação das intervenções	Risco baixo de viés O estudo foi prospectivo e aparentemente não houve risco associado a classificação das intervenções.
Viés devido a desvio das intervenções	Ausência de informação para avaliação do risco de viés Nenhuma informação é relatada sobre desvio em relação ao intervenção pretendida.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Risco crítico de viés Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes
Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Risco moderado de viés Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco moderado de viés O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, mas não foi identificado potencial viés no relato dos desfechos escolhidos.
Viés geral	Risco crítico de viés O estudo possui risco de viés crítico para um dos domínios considerados na avaliação.

Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão (listados na seção métodos). A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **Apêndice 4**.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou um estudo de coorte prospectivo e três estudos em andamento. Com base no estudo de coorte disponível até o momento, oseltamivir não reduziu significativamente a mortalidade e o tamanho da lesão pulmonar por tomografia computadorizada de tórax quando comparado ao grupo que não utilizou o medicamento em pacientes com infecção pela Covid-19.

O inibidor da neuraminidase antiviral oseltamivir foi usado empiricamente em vários pacientes durante o surto de Covid-19 na China devido à sobreposição com o pico da estação da influenza. No entanto, o oseltamivir não possui atividade *in vitro* documentada contra o SARS-CoV-2 e é improvável que seja eficaz no tratamento da Covid-19¹⁹. Contudo, o seu uso está indicado na suspeita de infecção por influenza, por pacientes com síndrome respiratória aguda grave ou com síndrome gripal na presença de fatores de risco para complicações da influenza (doenças crônicas, imunossupressão, idade ≥ 65 anos, gestantes)²⁰.

Os achados do estudo encontrado apresentam vieses importantes ao estimarem os efeitos de intervenções em saúde. É necessário que os riscos e benefícios potenciais sejam cuidadosamente ponderados em cada situação.

Como limitações desta revisão, pontua-se que devido ao caráter emergente da pandemia e da necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. Para tentar mitigar o risco de viés de publicação associado à ausência deste registro, o protocolo desta revisão tem seguido os mesmos métodos utilizados na série de revisões sistemáticas rápidas elaboradas pelo mesmo grupo de pesquisadores, com o processo de seleção dos estudos realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas por consenso com um segundo pesquisador.

Como pontos fortes, esta revisão seguiu um alto rigor metodológico em todo o processo de identificação, seleção e análise crítica de estudos. As estratégias de busca foram altamente sensíveis, foram realizadas buscas adicionais em bases de literatura cinzenta, *preprint* e busca manual.

Desse modo, não há evidência de uso para uso do oseltamivir no tratamento do SARS-CoV-2, não havendo também racional teórico que possibilite essa utilização.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou um estudo clínico com dados disponíveis e três protocolos registrados em andamento que se propõem a avaliar os efeitos do oseltamivir no paciente com infecção pela Covid-19. Considerando a qualidade limitada deste estudo e a confiança muito baixa em seus resultados, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas.

REFERÊNCIAS

1. Who. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.
2. McQuade B, Blair M. Influenza treatment with oseltamivir outside of labeled recommendations. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(2):112-116.
3. Liu Q, Fang X, Tian L, et al. *The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan*. *Epidemiology*; 2020/04/17/ 2020.
4. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. 2019; www.training.cochrane.org/handbook.
5. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
7. An P, Song P, Lian K, Wang Y. CT Manifestations of Novel Coronavirus Pneumonia: A Case Report. *Balkan medical journal*. 2020;37(3):163-165.
8. Asadollahi-Amin A, Hasibi M, Ghadimi F, Rezaei H, SeyedAlinaghi S. Lung involvement found on chest CT scan in a pre-symptomatic person with SARS-CoV-2 infection: A case report. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2020;5(2).
9. Gheysarzadeh A, Sadeghifard N, Safari M, et al. Report of 5 nurses infecting COVID-19 during patient care: case Series. *New microbes and new infections*. 2020:100694.
10. Ghasvand F, Miandoab SZ, Harandi H, Golestan FS, Alinaghi SAS. A Patient with COVID-19 Disease in a Referral Hospital in Iran: A Typical Case. *Infectious disorders drug targets*. 2020.

11. Jiang Y, He S, Zhang C, et al. Clinical characteristics of 60 discharged cases of 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Taizhou, China. *Annals of translational medicine*. 2020;8(8):547.
12. Kutlu Ö, Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after oseltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? *Dermatologic therapy*. 2020:e13383.
13. Mitjà O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *The Lancet Global Health*. 2020;8(5):e639-e640.
14. Muralidharan N, Sakthivel R, Velmurugan D, Gromiha MM. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 protease against COVID-19. *Journal of biomolecular structure & dynamics*. 2020:1-6.
15. Singh N, Fratesi J. Chest CT imaging of an early Canadian case of COVID-19 in a 28-year-old man. *CMAJ*. 2020;192(17):E455.
16. Taghizadieh A, Mikaeili H, Ahmadi M, Valizadeh H. Acute kidney injury in pregnant women following SARS-CoV-2 infection: A case report from Iran. *Respiratory medicine case reports*. 2020:101090.
17. Huang J, Lin H, Wu Y, et al. COVID-19 in posttransplant patients-report of 2 cases. *Am J Transplant*. 2020.
18. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infectious Diseases*. 2020;52(6):427-429.
19. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020.
20. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, 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):e1-e47.

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "SARS CoV"</p> <p>#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Oseltamivir] explode all trees OR oseltamivir OR tamiflu OR "oseltamivir carboxylate"</p> <p>#6 #4 AND #5</p>	10
Embase	<p>#1 ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim</p> <p>#2 (oseltamivir/exp OR oseltamivir OR tamiflu) AND [embase]/lim</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	152
Medrxiv	"COVID-19" AND oseltamivir	84
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 coronavirus [Mesh] OR "COVID-19" [Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR coronavirus OR "COVID-19 virus" OR "covid 19" OR "covid-19" OR "SARS-CoV-2" OR "novel coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "sars-cov-2" OR "sarscov 2"</p> <p>#2 Oseltamivir [Mesh] OR "oseltamivir carboxylate" [Supplementary Concept] OR oseltamivir OR "Oseltamivir/therapeutic use*" OR "Oseltamivir/adverse effects" OR tamiflu</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	50
Opengrey	"COVID-19" AND oseltamivir	0
World Health Organization (WHO)	Oseltamivir	25

ClinicalTrials.gov	Covid 19 OR Covid-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 oseltamivir OR tamiflu OR oseltamivir carboxylate	17
--------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Apêndice 2. Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo (Autor/ano)	Motivo de exclusão
Aghdam et al., 2020	Delineamento
An et al., 2020	Delineamento
Asadollahi-Amin et al., 2020	Delineamento
Gheysarzadeh et al., 2020	Delineamento
Ghiasvand et al., 2020	Sem acesso ao texto completo
Huang et al., 2020	Delineamento
Jiang et al., 2020	Desfecho
Kutlu e Metin, 2020	Delineamento
Mitjà et al., 2020	Delineamento
Muralidharan et al., 2020	Delineamento
Singh e Fratesi, 2020	Delineamento
Taghizadieh et al., 2020	Delineamento

Apêndice 3. Características e detalhes metodológicos do estudo em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04255017	Recrutando	I: 01/02/2020 T:01/07/2020	ECR	SARS-CoV-2 (400)	Oseltamivir	Cloridrato de Arbidol Lopinavir/ritonavir	Taxa de remissão da doença; Tempo para recuperação pulmonar; Taxa de não febre; Taxa de remissão de sintomas respiratórios; Taxa de recuperação de imagens pulmonares; Taxa de recuperação de PCR, ES, critério bioquímico (CK, ALT, Mb); Taxa de RNA viral indetectável	Tongji Hospital
NCT04338698	Ainda não recrutando	I: 07/04/2020 T:30/09/2020	ECR	Covid-19 (500)	Oseltamivir	Hidroxicloroquina Azitromicina	Resultado Laboratorial; resultado Clínico	Shehnoor Azhar; Federal Task Force on Science & Technology notified by Government of Pakistan; University of Health Sciences Lahore
NCT04371601	Ainda não recrutando	I: 01/03/2020 T:31/12/2022	ECR	Covid-19 Pneumonia (60)	Oseltamivir	Hormônios; oxigenoterapia; células-tronco mesenquimais	Alterações do índice de oxigenação (PaO ₂ / FiO ₂), gasometria; Detecção de níveis de TNF- #; Níveis de IL-10; Detecção de células imunes que secretam	Fuzhou General Hospital

												citocinas, incluindo células CXCR3 +, CD4 +, CD8 +, NK + e células T reguladoras (células Treg CD4 + CD25 + FOXP3 + Treg); Alterações da proteína c-reativa e da calcitonina	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Legenda: COVID-19, Doença do Coronavírus 2019; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Apêndice 4. Tabela com sumário dos resultados e certeza no conjunto de evidências.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Oseltamivir	não utilizar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Melhora radiológica												
1	estudo observacional	Muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Oseltamivir (55 pacientes) x não uso (271 pacientes): 41,18% x 43,34%				⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Mortalidade												
1	estudo observacional	Muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	8/66 (12.1%)	84/516 (16.3%)	OR 0.713 (0.282 para 1.589)	41 menos por 1.000 (de 111 menos para 73 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo. Explicações: a. Risco de viés grave devido seleção, comparabilidade, verificação da exposição, controle de confundidores e aferição dos desfechos; b. n pequeno.