

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Novembro/2022

Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente
com COVID-19 –
Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso

Versão preliminar

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-2848

Site <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Versão preliminar

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, o Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 3

análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 têm como principal objetivo contribuir para sistematizar e padronizar os procedimentos terapêuticos destinados aos pacientes com COVID-19, entendendo que a sua disponibilização e implementação, podem favorecer a redução da morbimortalidade.

Estas Diretrizes, coordenadas pelo Ministério da Saúde (MS), reuniu esforços de diversos especialistas e representantes de sociedades médicas, além de metodologistas e colaboradores. O documento foi atualizado a partir de evidências científicas diretas e indiretas, e diretrizes nacionais e internacionais sobre o tema, contextualizadas pela experiência clínica dos especialistas envolvidos.

A atualização do Capítulo 2 destas Diretrizes objetiva orientar a prática clínica do tratamento medicamentoso de pacientes hospitalizados com COVID-19, assegurando tratamento adequado à população e reduzindo a variabilidade nas condutas tomadas, à luz das evidências atualmente disponíveis. O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento hospitalar a pacientes com COVID-19.

Espera-se que essa publicação, que seguiu os parâmetros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC/MS), seja efetivamente implementada e sirva de referência em todas as unidades da rede assistencial do SUS.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 115ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de dezembro de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação destas Diretrizes.

Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19

Capítulo 2: Tratamento medicamentoso

1. INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 19 (COVID-19) é uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), identificado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Com a escalada global de novos casos, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou o surto pelo novo coronavírus uma Emergência em Saúde Pública de Interesse Internacional.¹ No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi notificado ao Ministério da Saúde (MS) em 26 de fevereiro de 2020.² Em 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia.³ Desde então, a COVID-19 tornou-se uma preocupação mundial, exigindo esforços globais para a sua prevenção e controle.

No mundo, até 22 de novembro de 2022, a OMS havia relatado mais de 635,2 milhões de casos confirmados e mais de 6,6 milhões de óbitos por COVID-19. No Brasil, até 16 de novembro de 2022, 34.938.073 casos e 688.764 óbitos por COVID-19 foram confirmados, sendo estimada uma taxa de incidência acumulada de 16.625,5 casos por 100 mil habitantes, e uma taxa de mortalidade acumulada de 327,8 óbitos por 100 mil habitantes.

Na maioria dos casos, as pessoas com COVID-19 desenvolvem um quadro clínico leve da doença, com sintomas como febre, tosse seca e fadiga, de resolução autolimitada. No contexto de vacinação e surgimento de novas variantes, a evidência atual sugere uma queda substancial no risco de hospitalização e morte frente a variantes de SARS-CoV-2 prévias. No entanto, mesmo que o atual risco individual para doença grave com ômicron seja menor, uma maior transmissibilidade do vírus e o alto número de casos pode ainda resultar em um excesso acumulado de hospitalizações associadas a COVID-19 e suas complicações quando comparado a outras variantes^{4 5}. Pacientes com COVID-19 que necessitam de internação em UTI por insuficiência respiratória aguda determinada por pneumonia viral, geralmente apresentam aumento da frequência respiratória e hipoxemia, podendo evoluir para sepse e choque séptico, falência de múltiplos órgãos, incluindo lesão renal aguda e lesão cardíaca.⁶

A alta transmissão das novas variantes do SARS-CoV-2, associadas às incertezas sobre a duração

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 6

da proteção e a efetividade das vacinas atuais contra variantes e subvariantes emergentes do vírus, demandam tratamentos mais eficazes para o COVID-19. A pandemia de COVID-19 aponta para a necessidade de fornecer recomendações claras para a prática clínica baseadas em evidências com elevado grau de certeza, acessível e regularmente atualizadas.⁶ Portanto, torna-se necessário organizar os serviços e preparar os profissionais de saúde para garantir que os pacientes sejam acompanhados de forma oportuna, promovendo o alcance de melhores resultados clínicos.

O Capítulo 2 destas Diretrizes objetiva orientar a prática clínica quanto ao tratamento medicamentoso hospitalar de pacientes com COVID-19. O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento hospitalar a pacientes com COVID-19.

2. METODOLOGIA

Esse documento seguiu o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomando por base a adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes nacionais e internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais por estudos primários e novas recomendações sempre que necessário (GRADE Adolopment).^{8,9}

Para identificar as questões clínicas de interesse, foram revisadas as tecnologias em saúde avaliadas em oito diretrizes internacionais para o tratamento da COVID-19, sendo selecionadas as tecnologias em saúde avaliadas por, pelo menos, 50% das diretrizes, acrescidas de questões sobre intervenções de interesse no contexto nacional devido à alta variabilidade na prática. Além desses documentos, duas diretrizes de sociedades médicas também foram consideradas para intervenções específicas. As seguintes tecnologias em saúde foram avaliadas: anticoagulantes, antimicrobianos, azitromicina, baricitinibe, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, corticosteroides, ivermectina, lopinavir + ritonavir, plasma convalescente, rendesivir, tocilizumabe. O processo de síntese das evidências está descrito detalhadamente no Apêndice I.

Foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios GRADE das tabelas de evidência para decisão através da plataforma e-Covid – RecMap, sendo avaliados os

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 7

documentos originais sempre que necessário.^{10 11} Para o desenvolvimento das recomendações, foi considerada a evidência para benefícios e riscos, qualidade da evidência, custos e utilização de recursos, viabilidade de implementação e aspectos relacionados à equidade, aos valores e preferências dos pacientes e à aceitabilidade. Para a avaliação da qualidade da evidência e a graduação da força das recomendações, foram adotadas as avaliações das evidências de acordo com o GRADE realizado pelas demais diretrizes, sendo sempre optado pelo documento mais recente que adequadamente respondia à questão de interesse. No Apêndice I são apresentados os níveis de evidência e os graus de recomendação, acompanhados de sua interpretação.^{12 13} As diretrizes utilizadas no processo de adaptação foram:

- Organização Mundial da Saúde - OMS: *“Therapeutics and COVID-19 – living guideline”* (abril de 2022);⁶
- Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce: *“Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia’s healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines”* (junho de 2022);¹⁴
- Infectious Diseases Society of America – IDSA: *“Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19”* (maio de 2022);¹⁵
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT: *“Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia”* (março de 2022);¹⁶
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: *“COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19”* (maio de 2022);¹⁷
- National Institutes of Health – NIH: *“COVID-19 Treatment Guidelines”* (maio de 2022);¹⁸
- Society of Critical Care Medicine/Surviving Sepsis Campaign – SCCM/SCC: *“Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update”* (março de 2021);¹⁹
- European Respiratory Society living guideline – ERS: *“Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline”* (junho de 2022);²⁰
- American Society of Hematology – ASH: *“ASH Guidelines on Use of*

Anticoagulation in Patients with COVID-19” (maio de 2022);²¹

- European League Against Rheumatism – EULAR: *“EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19”* (janeiro de 2022).²²

Ademais, o grupo desenvolvedor destas Diretrizes foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos intensivistas, médicos internistas, médico emergencista, cirurgião vascular e endovascular, infectologistas, reumatologistas, pneumologistas, farmacêuticos e representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência no Brasil e sociedades médicas.

As orientações para o tratamento medicamentoso do paciente com COVID-19 no âmbito hospitalar, elaboradas pelo painel de especialistas foram revisadas e atualizadas, entre junho e novembro de 2022. O Comitê Gestor organizou um encontro virtual por videoconferência com os especialistas no tratamento do paciente com COVID-19, para elaborar e discutir as orientações a partir das novas evidências disponíveis sobre o tratamento medicamentoso dos pacientes com COVID-19. Os membros do Comitê Gestor e metodologistas não interferiram na elaboração das orientações dos especialistas.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- B34.2 Infecção por coronavírus de localização não especificada
- U04 Síndrome respiratória aguda grave
- U04.9 Síndrome respiratória aguda grave, não especificada
- U07.1 COVID -19, vírus identificado
- U07.2 COVID-19, vírus não identificado

4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.1. Critérios de inclusão

Estão contemplados nestas Diretrizes Brasileiras adultos, de ambos os sexos, em tratamento em instituições de saúde, com suspeita clínica ou diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2.

4.2. Critérios de exclusão

As presentes Diretrizes Brasileiras não abrangem gestantes e pacientes em tratamento ambulatorial ou domiciliar.

5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Acredita-se que dois processos principais conduzem a patogênese da COVID-19. No início do curso clínico, a doença é causada principalmente pela replicação do SARS-CoV-2. Mais tardiamente, a doença parece ser impulsionada por uma resposta imune e inflamatória desregulada ao SARS-CoV-2 que leva a danos teciduais. Com base nesse entendimento, prevê-se que as terapias antivirais teriam o maior efeito no início do curso da doença, enquanto as terapias imunossupressoras/anti-inflamatórias provavelmente seriam mais benéficas nos estágios posteriores da COVID-19.¹⁸

Poucas terapias medicamentosas mostraram-se eficazes no tratamento da COVID-19, em pacientes hospitalizados, em especial agindo na resposta imunomoduladora. À exceção de baricitinibe e tocilizumabe em pacientes em uso de oxigênio suplementar e corticosteroides, não há outras terapias que mostraram benefício na prevenção de desfechos clinicamente relevantes como mortalidade e evolução para ventilação mecânica. Algum benefício marginal pode ser obtido com o uso de rendesivir, contudo seu alto custo não justifica o seu uso de rotina. Da mesma forma, há incertezas sobre o benefício do uso de anticoagulação terapêutica, devido ao aumento definido no risco de sangramento. Por outro lado, a relação risco-benefício para o tratamento de pacientes hospitalizados não-críticos sugere o seu uso em doses terapêuticas, enquanto que em pacientes críticos deve ser utilizado dose de profilaxia para tromboembolismo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 10

venoso. Por sua vez, antimicrobianos devem ser utilizados somente na presença ou suspeita de infecção bacteriana associada, não devendo ser utilizados como rotina no paciente com COVID-19.

- Dessa forma, as seguintes terapias medicamentosas estão indicadas no tratamento do paciente hospitalizado com COVID-19: Anticoagulantes em dose profilática para tromboembolismo venoso, em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, cânula nasal de alto fluxo - CNAF, ventilação não invasiva - VNI - ou ventilação mecânica invasiva – VMI) com COVID-19, podendo ser usada heparina sódica não-fracionada (5.000 UI SC 8/8hs) ou enoxaparina sódica (40 mg SC 1x dia), enquanto o paciente estiver hospitalizado (ver Tabela 1); nos pacientes não-críticos (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19, anticoagulação em doses terapêuticas, podendo ser heparina sódica não fracionada (bolus 80 UI/kg EV + manutenção 18 UI/kg/hora) ou enoxaparina sódica (1 mg/kg SC a cada 12 horas), enquanto o paciente estiver hospitalizado (ver Tabela 1).¹⁶
- Corticosteroides nos pacientes com uso de O₂ suplementar, sendo o uso preferencial de dexametasona intravenoso ou via oral, na dose de 6 mg/dia, por 10 dias.²³⁻²⁵
- Tocilizumabe (dose única de 8 mg/kg) em pacientes em uso de oxigênio suplementar por cateter nasal de baixo fluxo ou máscara.²⁶⁻³⁹ Pode ser administrada uma segunda dose de tocilizumabe, caso não ocorra melhora entre 12h a 24 horas após uso do medicamento;
- Tocilizumabe (dose única de 8 mg/kg)²⁶⁻³⁹ ou baracitinibe (dose 4 mg /dia durante 14 dias)⁴⁰⁻⁴³ em pacientes em uso de CNAF ou VNI (ver Tabela 1). Para tocilizumabe, caso não ocorra melhora em 12 a 24 horas após uso do medicamento, uma segunda dose pode ser administrada;
Adicionalmente:
 - Os antimicrobianos não devem ser utilizados como rotina, devendo ser considerados somente naqueles pacientes com suspeita de infecção bacteriana associada.

Há incertezas sobre a magnitude do benefício do rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19.
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 11

COVID-19, em especial aqueles em uso de oxigênio suplementar por cateter nasal de baixo fluxo ou máscara. Apesar de não ser possível descartar potencial benefício, as incertezas associadas ao elevado custo não justificam seu uso de rotina.

Alguns medicamentos foram testados e não mostraram benefícios clínicos na população de pacientes hospitalizados, não devendo ser utilizados, sendo eles: azitromicina, cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, ivermectina, lopinavir + ritonavir e plasma convalescente.

O resumo do tratamento medicamentoso está apresentado na Figura 1.

Figura 1. Tratamento medicamentoso do paciente hospitalizado com COVID-19

Resumo das recomendações	
Medicamentos para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19	
Utilizar	
Sem O₂ Suplementar	<p>Anticoagulante em Dose Terapêutica* (atentar ajuste para peso e função renal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparina não-fractionada Início bolus 80UI/kg EV + manutenção 18 UI/kg/hora EV - Enoxaparina sódica 1 mg/kg SC, 12/12hs <p><small>* Caso paciente esteja em uso de medicamentos vasoativos ou terapia de substituição renal, utilizar anticoagulante em dose profilática para tromboembolismo venoso.</small></p>
O₂ por Cateter Nasal em Baixo Fluxo ou Máscara	<p>Corticosteroide - Dexametasona 6 mg IV ou VO, 1x/dia por 10 dias Tocilizumabe 8 mg/kg (máx 800 mg) IV, em dose única (Repetir uma dose em 12 a 24 horas, se necessário)</p> <p>Anticoagulante em Dose Terapêutica* (atentar ajuste para peso e função renal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparina não-fractionada Início bolus 80UI/kg EV + manutenção 18 UI/kg/hora EV - Enoxaparina sódica 1 mg/kg SC, 12/12hs <p><small>* Caso paciente esteja em uso de medicamentos vasoativos ou terapia de substituição renal, utilizar anticoagulante em dose profilática para tromboembolismo venoso.</small></p>
O₂ por Cateter Nasal em Alto Fluxo ou Ventilação Mecânica Não-Invasiva	<p>Corticosteroide - Dexametasona 6 mg IV ou VO, 1x/dia por 10 dias Tocilizumabe 8 mg/kg (máx 800 mg) IV, em dose única (Repetir uma dose em 12 a 24 horas, se necessário); ou Baricitinibe 4 mg/dia, por 14 dias ou até a alta hospitalar – atentar ajuste para função renal</p> <p>Anticoagulante em Dose Profilática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparina não-fractionada 5000 UI SC, 8/8hs - Enoxaparina sódica 40 mg SC, 1x/dia
O₂ em Ventilação Mecânica Invasiva/ECMO	<p>Corticosteroide - Dexametasona 6 mg IV ou VO, 1x/dia por 10 dias</p> <p>Anticoagulante em Dose Profilática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparina não-fractionada 5000 UI SC, 8/8hs - Enoxaparina sódica 40 mg SC, 1x/dia
Não utilizar	
<ul style="list-style-type: none"> - Azitromicina, antimicrobianos**, cloroquina e hidroxicloroquina, colchicina, ivermectina e plasma convalescente <p>Antivirais</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir + ritonavir, e rendesivir[#] <p><small>** Utilizar Antimicrobianos somente na suspeita ou presença de infecção bacteriana associada</small></p> <p><small># Não é possível descartar benefício com uso, contudo há ausência de evidências para utilização, associado ao alto custo</small></p>	

A seguir são apresentadas as recomendações detalhadas para cada uma das terapias medicamentosas. A certeza na evidência foi graduada de acordo com o GRADE, sendo atribuído um dos seguintes níveis: alto, moderado, baixo ou muito baixo, de acordo com a confiança de que o efeito verdadeiro seja igual ao efeito estimado. Os termos ‘recomendamos’ e ‘sugerimos’ denotam graus de ênfase diferente na força da recomendação, conforme apresentado a seguir:

- ‘Recomendamos’ representa uma recomendação forte, a qual deve ser incorporada como rotina, seja para o uso ou não de uma dada intervenção;
- ‘Sugerimos’ representa uma recomendação condicional, a qual é aplicável na maioria das situações, contudo, seja por ausência de evidência robusta, seja por variabilidade esperada na efetividade do tratamento, outras condutas podem ser justificáveis.

A descrição das evidências, recomendações de diretrizes internacionais e justificativas adicionais a respeito do julgamento realizado estão apresentados no Apêndice I.

5.1. Anticoagulantes

- **Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, cânula nasal de alto fluxo - CNAF -, ventilação mecânica não invasiva - VNI - ou ventilação mecânica invasiva - VMI) com COVID-19 (recomendação não graduada).**

- **Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).**

- **Sugerimos utilizar heparina sódica ou enoxaparina sódica em doses terapêuticas em pacientes não críticos (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).**

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais e para escolha do uso de

anticoagulantes no paciente hospitalizado com COVID-19:

- Para profilaxia de tromboembolismo venoso sugerimos¹⁶ (doses apresentadas na Tabela 1):
 - Heparina sódica não fracionada (HNF), ou
 - Enoxaparina sódica;
 - Fondaparinux.

O medicamento a ser utilizado deve considerar a disponibilidade e experiência de uso pelos profissionais de cada instituição de saúde;

- A profilaxia está contraindicada em pacientes com contagem de plaquetas inferior a 30.000 plaquetas por mm³;
- Fondaparinux é indicada em pacientes com suspeita ou diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina, podendo também ser utilizada preferencialmente em pacientes com trombocitopenia devido a outras etiologias¹⁶;
- Evitar fondaparinux em pacientes com peso menor que 50 kg pelo maior risco de sangramento¹⁶;
- A rivaroxabana não se mostrou efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, estando associada à maior número potencial de eventos adversos;⁴⁴
- Não há indicação do uso de D-dímeros para guiar a utilização de anticoagulantes;
- Não há indicação de uso rotineiro de anticoagulantes no pós-alta devido a COVID-19. A indicação do uso de anticoagulantes no pós-alta deve seguir os mesmos critérios do paciente que não apresentam COVID-19, de acordo com protocolos institucionais, podendo ser utilizado instrumentos como score de Pádua e IMPROVE como suporte;⁴⁵⁻⁴⁷
- Manter o uso de anticoagulação em pacientes com indicação clínica específica (ex. fibrilação atrial, tromboembolismo venoso)¹⁶.

5.2. Antimicrobianos

- Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais e para escolha do uso de Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 14

antimicrobianos pelo paciente hospitalizado com COVID-19:

- Não há base para uso de antimicrobianos de rotina para pacientes com COVID-19, sem suspeita de infecção bacteriana associada, uma vez que a coinfeção é incomum;
- Paciente que na admissão estiver com suspeita de sepse, sem diagnóstico definido de COVID-19, deve ser tratado de acordo com o protocolo institucional de sepse;
- Pacientes com COVID-19, que na admissão hospitalar apresentam potencial foco infeccioso bacteriano (ex. consolidação radiológica pulmonar, leucitose na ausência de uso de corticosteroides, secreção purulenta), são potenciais candidatos ao uso empírico de antimicrobianos. O início deve ser baseado em julgamento clínico, fatores de risco do paciente e epidemiologia local;
- Ao decidir pelo início de antimicrobianos, deve-se investigar a presença de infecção bacteriana antes do início do seu uso (hemocultura e cultura do sítio de suspeição). A terapia empírica deve ser baseada em orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos. A terapia antimicrobiana deve ser reavaliada diariamente para descalonamento ou suspensão;
- Deve-se manter alto nível de suspeição para infecções relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário e infecção de cateter.

5.3. Baricitinibe

- Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

- Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

- Sugerimos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais a respeito do uso do baricitinibe no paciente hospitalizado com COVID-19:

- Estudos mostram potencial benefício do uso de baricitinibe em pacientes em VM ou ECMO, contudo o medicamento não possui aprovação regulatória para uso nessa população, não tendo sua incorporação avaliada pela Conitec.
- Em que pese o painel de especialistas ter avaliado que as evidências disponíveis não demonstraram benefício significativo do uso de baricitinibe em pacientes em uso de oxigênio por cateter nasal de baixo fluxo ou máscara, o medicamento está disponível no SUS para esta população, conforme Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022. Assim, há a possibilidade do medicamento baricitinibe ser utilizado por esta população, conforme critério médico, quando o uso de tocilizumabe for contraindicado ou quando tocilizumabe não estiver disponível.
- Baricitinibe e tocilizumabe apresentam efetividade semelhante na população em CNAF ou VNI e podem ser utilizados conforme escolha de cada instituição de saúde.
- A dose para uso é de 4 mg, uma vez ao dia, durante 14 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro.
- Não deve ser associado ao uso de tocilizumabe.
- Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de baricitinibe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide;
- Em pacientes com insuficiência renal, é necessário ajustar a dose para:
 - Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular (eTFG) ≥ 60 mL/minuto/1,73m²: Não é necessário ajuste de dose.
 - eTFG 30 a < 60 mL/minuto/1,73m²: 2 mg uma vez ao dia.
 - eTFG < 30 mL/minuto/1,73m²: O uso não é recomendado.
- Em pacientes com insuficiência hepática, não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Baricitinibe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave para a indicação COVID-19 e, portanto, não é recomendado para esses pacientes.
- Evitar o início ou interromper o tratamento com baricitinibe em pacientes com CAL < 500 células/mm³.

5.4. Casirivimabe + Imdevimabe

Não é possível emitir recomendação do seu uso no momento (novembro/2022) tendo em vista a suspensão da autorização de uso emergencial pela Anvisa.

5.5. Corticosteroides

- Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg intravenoso ou via oral, 1x ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

- Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais e para escolha do uso de corticosteroides no paciente hospitalizado com COVID-19:

- O uso preferencial é da dexametasona, na dose de 6 mg/dia.^{23 48} Se não houver dexametasona disponível, sugerimos os seguintes corticosteroides:
 - Primeira alternativa: succinato sódico de hidrocortisona 50 mg intravenoso (IV), de 6/6hs;
 - Segunda alternativa: succinato sódico de metilprednisolona 40 mg IV, 1x/dia;
 - Outros corticosteroides podem ser utilizados, em doses equivalentes, como prednisona 40 mg 1x/dia por via oral (VO).
- Não utilizar corticosteroides em pacientes que não demandam oxigênio suplementar;
- O uso de corticosteroides conforme preconizado (baixas doses, limitado a 10 dias) pode ser interrompido abruptamente, não sendo necessária retirada gradual;
- Não há necessidade de continuar o tratamento após alta hospitalar;
- Corticosteroide oral deve ser utilizado apenas em pacientes com via enteral prévia, podendo ser administrado junto à alimentação. Não havendo certeza de adequabilidade da VO (por exemplo, paciente crítico), preferir a via IV sempre que

possível;

- Há incerteza sobre a dose ótima no paciente em ventilação mecânica, podendo ser utilizadas doses maiores, limitadas a 20 mg/dia de dexametasona ou 100 mg/dia de succinato sódico de metilprednisolona;^{24 48}
- Não há evidência de benefício para uso de pulsoterapia com corticosteroides no paciente com COVID-19. Os efeitos da imunossupressão na evolução da doença são desconhecidos, e espera-se aumento do risco de infecções associadas;
- Pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides (por exemplo: asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbadas, uso prévio devido a doenças reumatológicas, maturação pulmonar em gestantes), devem fazê-lo de acordo com indicação clínica;
- Não é possível fazer recomendação quanto à substituição ou não de dexametasona por succinato sódico de hidrocortisona no paciente com COVID-19 e choque séptico, com as duas alternativas sendo válidas nas doses estabelecidas, contudo, ambos não devem ser utilizados concomitantemente.

5.6. Hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina

- Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

- Recomendamos não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais a respeito do uso de hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina no paciente hospitalizado com COVID-19:

- Não há evidência de benefício, seja no seu uso de forma isolada ou em associação com outros medicamentos;⁴⁹⁻⁵¹
- A cloroquina e a hidroxicloroquina não devem ser utilizadas, independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras);
- Pacientes em uso de cloroquina ou hidroxicloroquina devido a outras condições de saúde (ex. doenças reumatológicas, malária) devem manter o seu uso;

- Azitromicina pode ser utilizada na presença ou suspeita de infecção bacteriana, de acordo com orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos.

5.7. Rendesivir

- Sugerimos não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais a respeito do uso do rendesivir no paciente hospitalizado com COVID-19:

- Houve redução do tempo para recuperação em pacientes com uso de oxigênio em baixo fluxo em um ensaio clínico. Contudo, há incertezas sobre esse benefício e sua significância clínica, não justificando seu uso de rotina mesmo nesse grupo de pacientes;⁵²
- A redução de mortalidade não foi observada no estudo SOLIDARITY, o qual possui um tamanho amostral maior,⁵³ contudo no estudo ACTT-1 houve redução de progressão para ventilação mecânica e redução de mortalidade nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo.⁵²
- Não é possível descartar benefício com o uso do rendesivir, em especial no grupo de pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo;
- O grupo elaborador considerou que há incertezas sobre a magnitude de benefício, portanto não há justificativa para seu uso de rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associadas ao elevado custo, justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.

5.8. Tocilizumabe

- Devido à ausência de evidências de uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar, não é possível realizar uma recomendação para esta população (sem recomendação).
- Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
- Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
- Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de VMI ou ECMO (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais e para escolha do uso de tocilizumabe para paciente hospitalizado com COVID-19:

- Até o presente momento, os estudos não mostraram benefício explícito para pacientes sem uso de oxigênio ou em uso de VMI/ECMO;²⁶
- Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de tocilizumabe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide;
- O tocilizumabe não deve ser utilizado em pacientes que simultaneamente também tenham outras infecções graves ativas. Deve ser utilizado com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com neutropenia (<1.000 células/mm³), plaquetopenia (<50.000 células/mm³) ou níveis de transaminases dez vezes acima do limite superior da normalidade;
- O tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8 mg/kg, em dose única, IV, respeitando a dose máxima de 800 mg.
- Caso não ocorra melhora em 12 a 24 horas, utilizar segunda dose. Doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com COVID-19. Caso seja utilizada, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo dexametasona 6 mg, IV ou VO, o regime recomendado.
- Baricitinibe e tocilizumabe apresentam efetividade semelhante na população em CNAF ou VNI e podem ser utilizados conforme critério de escolha de cada

instituição de saúde.

- Não deve ser associado ao uso de baricitinibe.
- Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo o regime recomendado dexametasona 6 mg IV ou VO;²⁶
- A bula do fabricante informa que não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. No entanto, em pacientes com clearance de creatinina (ClCr) abaixo de 30 mL/minuto, a depuração do fármaco pode ser prejudicada devido ao seu peso molecular, o que requer maior vigilância sobre os potenciais efeitos adversos.
- Em pacientes obesos, a dose máxima de 800 mg atingiu área sob a curva (AUC) alvo e a concentração mínima em todos os estratos de peso, incluindo o mais alto (160 kg). No entanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar se doses mais altas são necessárias em pacientes com peso superior a 160 kg⁵⁴.

5.9. Outros tratamentos: plasma convalescente, ivermectina, colchicina e lopinavir+ritonavir

- Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

- Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

- Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

- Recomendamos não utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais a respeito desses tratamentos no paciente hospitalizado com COVID-19:

- Estudos clínicos mostraram ausência de benefício do uso de plasma convalescente, colchicina e lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19, assim, não devem ser utilizados,^{44 55-59}

- Não há estudos que subsidiem o uso da ivermectina nos pacientes hospitalizados com COVID-19, e seu uso deve ser restrito a estudos clínicos.

6. FÁRMACOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

A Tabela 1 apresenta os medicamentos para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados.

Tabela 1: Medicamentos para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados.

Medicamento	Via de administração	População	Dose
Dexametasona	IV ou VO	Uso de O ₂	6 mg, 1x/dia, por 10 dias
Succinato sódico de hidrocortisona	IV	Uso de O ₂	50 mg, 6/6h
Succinato de metilprednisolona	IV	Uso de O ₂	40 mg, 1x/dia
Heparina sódica não fracionada (paciente não crítico)	IV	-	Bolus 80 UI/kg + manutenção 18 UI/kg/hora
Enoxaparina sódica (paciente não crítico)	SC	Insuficiência renal (ClCr < 30 ml/min)	Evitar uso
	SC	Insuficiência renal (ClCr > 30 ml/min)	1 mg/kg, 12/12h
	-	Insuficiência renal (ClCr < 20 ml/min)	Não utilizar
Fondaparinux (paciente não crítico)	SC	Insuficiência renal (ClCr > 20 ml/min) e < 50 kg de peso corporal	5 mg, 1x/dia
		Insuficiência renal (ClCr > 20 ml/min) e peso corporal entre 50 a 100 kg	7,5 mg, 1x/dia
		Insuficiência renal (ClCr > 20 ml/min) e < 100 kg de peso corporal	10 mg, 1x/dia
Heparina sódica não fracionada	SC	-	5.000 UI, 8/8h

Medicamento	Via de administração	População	Dose
(paciente crítico)	SC	IMC > 40 kg/m ²	10.000 UI, 12/12h
	SC	Insuficiência renal (ClCr < 30 ml/min)	5.000 UI, 12/12h
Enoxaparina sódica (paciente crítico)	SC	Até 80 kg	40 mg, 1x/dia
	SC	Entre 80 e 120 kg	60 mg, 1x/dia
	SC	Acima de 120 kg	40 mg, 12/12h
	SC	IMC > 50 kg/m ²	60 mg, 12/12h
	-	ClCr < 30 ml/min	Não utilizar
	SC	-	2,5 mg, 1x/dia
Fondaparinux (paciente crítico)	SC	Insuficiência renal (ClCr 20 a 30 ml/min)	2,5 mg, a cada 48h
	-	Insuficiência renal (ClCr < 20 ml/min)	Não utilizar
Tocilizumabe	IV	-	8 mg/kg em dose única, respeitando a dose máxima de 800 mg
	VO	-	4 mg 1x/dia, por 14 dias ou até a alta hospitalar
Baricitinibe	VO	Insuficiência renal (eTFG 30 a < 60 mL/min/1,73m ²)	2 mg, 1x/dia
	-	Insuficiência renal (eTFG < 30 mL/min/1,73m ²)	Não utilizar

ClCr: Clearance da creatinina; eTFG, estimativa da Taxa de Filtração Glomerular; IMC: índice de massa corporal; IV: intravenoso; min: minuto SC: subcutâneo; UI: unidade internacional; VO: via oral.

Fonte: Elaboração própria.

7. MONITORAMENTO

Antes do início do uso de tocilizumabe e baricitinibe e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se pesquisar a ocorrência de Tuberculose (TB) ativa e infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax e prova tuberculínica (PT com o *purified protein derivative* – PPD). O IGRA (*Interferon-Gamma Release assays*) pode ser solicitado para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desse exame estabelecidos na sua portaria de incorporação.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com PT ≥ 5 mm, ou positividade ao IGRA, alterações radiográficas compatíveis com tuberculose prévia não tratada ou contato próximo com caso de tuberculose. O esquema de tratamento da TB ativa e ILTB deve seguir o Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de baricitinibe e tocilizumabe após 1 mês do início do tratamento de ILTB e concomitantemente ao tratamento da TB ativa.

Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT de pacientes com PT ≥ 5 mm, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

Não há necessidade de repetir o tratamento da ILTB em pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida), bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato).

Enquanto estiverem em uso de baricitinibe e tocilizumabe, o paciente deve ser acompanhado periodicamente para sinais e sintomas de TB. Pacientes com PT < 5 mm necessitam repetir a PT anualmente. Não há necessidade de repetir a radiografia simples de tórax, caso não haja suspeita clínica de TB.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante epidemias, quando não há tratamentos clínicos com efetividade consolidada, há tendência ao uso de medicamentos baseado em resultados de estudos pré-clínicos, ou tendo por base estudos observacionais com limitações importantes. Experiências de outras epidemias demonstraram que essas intervenções podem possuir benefício bastante inferior ao esperado, como no caso do oseltamivir durante a epidemia de influenza A (H1N1) em 2009.⁶⁰

O entendimento da infecção pelo SARS-CoV-2 e de sua terapêutica evoluiu significativamente ao longo da pandemia, fruto de esforços colaborativos de diversos países e grupos de pesquisa, que vêm desenvolvendo estudos clínicos randomizados avaliando potenciais candidatos ao tratamento da COVID-19. Entre eles, merecem destaque o RECOVERY, o SOLIDARITY, o REMAP CAP, e, no Brasil, o COALIZÃO. Fruto dessas iniciativas, foram identificadas algumas terapias com potencial benefício, como corticosteroides e tocilizumabe,^{23 26} enquanto que diversas terapias ineficazes foram descartadas, de forma a promover a economia de recursos com o abandono de seu uso.^{49 50} Sobre a questão de custos, em termos de saúde pública, é importante salientar que, em um cenário de epidemia, a alocação de recursos deve ser priorizada para intervenções com maior certeza de benefício, como o caso de equipamentos de proteção individual, intervenções para o suporte ventilatório dos pacientes e terapias farmacológicas com efetividade comprovada. Deve ser estimulado o tratamento de pacientes mediante protocolos de pesquisa de estudos com delineamento adequado e potencial para dar respostas à sociedade.

A presente atualização visa a contemplar o surgimento de novas evidências, a incorporação de tecnologias em saúde no SUS e as alterações nos aspectos regulatórios de medicamentos. Digno de nota, o uso de anticoagulação em dose terapêutica em pacientes não-críticos (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) foi indicado nesta atualização, assim como a recomendação de uso de baricitinibe ou tocilizumabe em pacientes com suporte ventilatório não-invasivo. Por fim, a sugestão de não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi excluída, não havendo recomendação para estes medicamentos, uma vez que foi suspensa a autorização de seu uso emergencial para pacientes com COVID-19 no Brasil.

Com este documento, espera-se nortear, dentro do contexto nacional, as práticas clínicas do tratamento medicamentoso de pacientes hospitalizados com COVID-19, assegurando
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 25

tratamento adequado à população e reduzindo a variabilidade nas condutas clínicas tomadas. Além da evidência disponível na literatura científica, as recomendações levaram em consideração aspectos pertinentes para a realidade brasileira. Adicionalmente, este documento possui a maioria de suas recomendações, até o momento, alinhadas com condutas terapêuticas preconizadas pelas principais organizações e sociedades internacionais, como a OMS, o NHS, o NIH e a IDSA.^{6 15 17 18}

O presente documento consiste em um posicionamento conjunto do Ministério da Saúde, suportado por sete sociedades médicas, considerando a necessidade do desenvolvimento de recomendações de forma abrangente e a perspectiva de diferentes especialidades, diante da fragilidade das evidências disponíveis e da relevância que deve ser dada ao tema. É importante salientar que, devido ao alto volume de terapias surgindo para o tratamento da COVID-19, essas recomendações poderão necessitar de atualização, conforme o surgimento de novas evidências, em especial de ensaios clínicos randomizados com elevada qualidade metodológica e novos posicionamentos de sociedades e organizações internacionais.

9. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))] accessed 8 de maio de 2021.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletins Epidemiológicos [Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos-1/>] accessed 10 de maio de 2021.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>] accessed 11 de maio de 2021.
4. Adjei S, Hong K, Molinari NM, et al. Mortality Risk Among Patients Hospitalized Primarily for COVID-19 During the Omicron and Delta Variant Pandemic Periods - United States, April 2020-June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(37):1182-89. doi: 10.15585/mmwr.mm7137a4 [published Online First: 20220916]
5. Iuliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods - United States, December 2020-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):146-52. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e4 [published Online First: 20220128]
6. World Health Organization - WHO. Therapeutics and COVID-19 2022 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5>] accessed 10 de junho de 2022.
7. Azoulay E, de Waele J, Ferrer R, et al. International variation in the management of severe COVID-19 patients. *Critical care (London, England)* 2020;24(1):486. doi: 10.1186/s13054-020-03194-w [published Online First: 2020/08/08]
8. Akl EA, Morgan RL, Rooney AA, et al. Developing trustworthy recommendations as part of an urgent response (1-2 weeks): a GRADE concept paper. *J Clin Epidemiol* 2021;129:1-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.09.037
9. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
10. Lotfi T, Stevens A, Akl EA, et al. Getting trustworthy guidelines into the hands of decision-makers and supporting their consideration of contextual factors for implementation globally: recommendation mapping of COVID-19 guidelines. *J Clin Epidemiol* 2021 doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.034 [published Online First: 2021/04/10]
11. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmap.org>] accessed 10 de maio de 2021.
12. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ* 2014;186(3):E123-42. doi: 10.1503/cmaj.131237
13. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026 [published Online First: 2011/01/05]

14. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines 2022 [Available from: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines> accessed 10 de junho de 2022.
15. Bhimraj A MR, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2022 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> accessed maio de 2022 2022.
16. Falavigna M, Stein C, Amaral J, et al. Brazilian Guidelines for the pharmacological treatment of patients hospitalized with COVID-19: Joint guideline of Associação Brasileira de Medicina de Emergência, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2022;34(1):1-12. doi: 10.5935/0103-507X.20220001-pt
17. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations> accessed 10 de junho de 2022 2022.
18. National Institutes of Health - NIH. COVID-19 Treatment Guidelines 2022 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> accessed 10 de junho de 2022 2022.
19. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Critical Care Medicine* 2021;49(3):e219-e34. doi: 10.1097/ccm.0000000000004899
20. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *European Respiratory Journal* 2022;60(2):2200803. doi: 10.1183/13993003.00803-2022
21. Cuker A, Tseng EK, Schunemann HJ, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: March 2022 update on the use of anticoagulation in critically ill patients. *Blood Adv* 2022;6(17):4975-82. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007940
22. Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. 2021 update of the EULAR points to consider on the use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2022;81(1):34-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221366 [published Online First: 20211007]
23. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
24. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-16. doi: 10.1001/jama.2020.17021
25. Group TWREafC-TW. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023
26. Abani O AA, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):1637-45. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0 [published Online First: 2021/05/03]

27. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;28(6):844-51. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.027 [published Online First: 20220305]
28. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1427-38. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00377-5 [published Online First: 20211029]
29. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv* 2021:2021.01.07.21249390. doi: 10.1101/2021.01.07.21249390
30. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine* 2022;46:101362. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101362 [published Online First: 20220325]
31. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J* 2022 doi: 10.1183/13993003.02523-2021 [published Online First: 20220203]
32. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2021;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
33. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(16):1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 [published Online First: 20210225]
34. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS One* 2022;17(8):e0271807. doi: 10.1371/journal.pone.0271807 [published Online First: 20220812]
35. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340 [published Online First: 20201217]
36. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2021;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
37. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(5):511-21. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00081-3 [published Online First: 20210304]
38. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84
39. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med* 2021;15(3):486-94. doi: 10.1007/s11684-020-0824-3 [published Online First: 20210309]
40. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults

- with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994 [published Online First: 20201211]
41. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1407-18. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00331-3 [published Online First: 20210901]
 42. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(4):327-36. doi: 10.1016/s2213-2600(22)00006-6 [published Online First: 20220203]
 43. Group RC. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2022;400(10349):359-68. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6
 44. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4
 45. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x [published Online First: 2010/08/27]
 46. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140(3):706-14. doi: 10.1378/chest.10-1944 [published Online First: 2011/03/26]
 47. Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, et al. Validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(2):296-300. doi: 10.1002/rth2.12486
 48. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023
 49. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926
 50. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2041-52. doi: 10.1056/NEJMoa2019014 [published Online First: 2020/07/25]
 51. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet (London, England)* 2020;396(10256):959-67. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31862-6 [published Online First: 2020/09/09]
 52. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764 [published Online First: 2020/05/24]
 53. Consortium WHOIST. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet (London, England)* 2022;399(10339):1941-53. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0 [published Online First: 20220502]
 54. Barletta JF, Erstad BL. Drug dosing in hospitalized obese patients with COVID-19. *Critical*

- care (London, England) 2022;26(1):60. doi: 10.1186/s13054-022-03941-1 [published Online First: 20220314]*
55. Horby PW, Estcourt L, Peto L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv 2021:2021.03.09.21252736. doi: 10.1101/2021.03.09.21252736*
56. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA 2021;325(12):1185-95. doi: 10.1001/jama.2021.2747*
57. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv 2020:2020.10.15.20209817. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817*
58. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England) 2020;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32013-4 [published Online First: 2020/10/09]*
59. Horby PW, Campbell M, Spata E, et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv 2021:2021.05.18.21257267. doi: 10.1101/2021.05.18.21257267*
60. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England) 2015;385(9979):1729-37. doi: 10.1016/s0140-6736(14)62449-1 [published Online First: 2015/02/03]*
61. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *Jama 2020;323(19):1897-98. doi: 10.1001/jama.2020.4742 [published Online First: 2020/03/26]*

Apêndice 1 – Metodologia de desenvolvimento das diretrizes e detalhamento das recomendações

1. APRESENTAÇÃO

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo desenvolvedor da atualização das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: tratamento medicamentoso, contendo a descrição da metodologia, as recomendações e seus julgamentos (racional para tomada de decisão, incluindo evidência científica). Esse documento de trabalho tem como objetivo embasar o texto contido nas Diretrizes, aumentar a transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores, e demais potenciais interessados.

Nesta atualização, incluíram-se orientações sobre o baricitinibe (Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022) e foram atualizadas as recomendações do tocilizumabe (Portaria SCTIE/MS nº 101, de 09 de setembro de 2022). Também foram incluídas recomendações de uso anticoagulantes em doses terapêuticas por pacientes não críticos e foi excluída a sugestão de não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, não havendo recomendação para estes medicamentos, devido à suspensão da autorização de seu uso emergencial para pacientes com COVID-19 no Brasil.

Dado o processo de atualização, todas as terapias medicamentosas foram reavaliadas e atualizadas, seguindo a metodologia previamente utilizada. Além disso, foi acrescentado baricitinibe, medicamento para o qual não havia recomendações anterior. Assim, as seguintes questões foram contempladas nestas diretrizes:

- **QUESTÃO 1.** DEVEMOS UTILIZAR ANTICOAGULANTES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 2.** DEVEMOS UTILIZAR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 3.** DEVEMOS UTILIZAR AZITROMICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 4.** DEVEMOS UTILIZAR BARICITINIBE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

- **QUESTÃO 5.** DEVEMOS UTILIZAR CASIRIVIMABE + IMDEVIMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 6.** DEVEMOS UTILIZAR CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 7.** DEVEMOS UTILIZAR COLCHICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 8.** DEVEMOS UTILIZAR CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 9.** DEVEMOS UTILIZAR IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 10.** DEVEMOS UTILIZAR LOPINAVIR+RITONAVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 11.** DEVEMOS UTILIZAR PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 12.** DEVEMOS UTILIZAR RENDESIVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 13.** DEVEMOS UTILIZAR TOCILIZUMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

2. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO

Estas Diretrizes têm como público-alvo os profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, em especial médicos intensivistas, internistas, emergencistas, infectologistas e pneumologistas que atuam a nível de atendimento especializado ou atenção hospitalar.

Os pacientes hospitalizados com COVID-19 são a população alvo destas recomendações. Os pacientes não hospitalizados com COVID-19, gestantes e puérperas não foram alvos destas Diretrizes. Da mesma forma, o presente documento não avalia intervenções a nível da atenção primária à saúde e no atendimento especializado ambulatorial do SUS.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: tratamento medicamentoso foi apresentada na 104ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 22 de novembro de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção Primária a Saúde (SAPS) que decidiram, por unanimidade, pautar o tema na reunião da Conitec.

4. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTAS DIRETRIZES

Este documento de atualização das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid - 19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, contemplou em sua metodologia a descrição da busca por evidências científicas, a formulação de recomendações e seu respectivo julgamento (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto da diretriz.

O grupo desenvolvedor destas Diretrizes foi composto por um grupo de metodologistas e um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos intensivistas, médicos internistas, médico emergencista, cirurgião vascular e endovascular, infectologistas, reumatologistas, pneumologistas, farmacêuticos e representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência e sociedades médicas. Este documento seguiu o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomando por base a adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes nacionais e internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais e novas recomendações sempre que necessário (GRADE ADOLOPMENT).^{1,2}

Foram revisadas as terapias medicamentosas avaliadas pelas mesmas dez diretrizes nacionais e internacionais³⁻¹² para o tratamento da COVID-19 consideradas na versão anterior do Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 34

documento¹³. O baricitinibe, incorporado no âmbito do SUS para pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022), também foi considerado.

Para atualização, em novembro de 2022, o Comitê Gestor organizou um encontro virtual por videoconferência com os especialistas para elaborar e discutir as orientações das novas evidências.

4.1. Síntese e avaliação da certeza da evidência

Nesta atualização, os documentos fontes para a identificação de evidências foram diretrizes existentes, sendo realizadas revisões sistemáticas complementares quando visto a necessidade de inclusão de evidências não contempladas nas diretrizes selecionadas. Foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios GRADE das tabelas de evidência para decisão através da plataforma e-COVID RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.^{14 15} As diretrizes utilizadas no processo de adaptação foram:

- Organização Mundial da Saúde - OMS: *“Therapeutics and COVID-19 – living guideline”* (abril de 2022);³
- Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce: *“Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia’s healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines”* (junho de 2022);⁴
- Infectious Diseases Society of America – IDSA: *“Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19”* (maio de 2022);⁵
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT: *“Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia”* (março de 2022);⁶
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: *“COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19”* (maio de 2022);⁷

- National Institutes of Health – NIH: “COVID-19 Treatment Guidelines” (maio de 2022);⁸
- Society of Critical Care Medicine / Surviving Sepsis Campaign – SCCM/SCC: “Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update” (março de 2021).⁹
- European Respiratory Society living guideline – ERS: “Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline” (junho de 2022);¹⁰
- American Society of Hematology – ASH: “ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19” (maio de 2022);¹¹
- European League Against Rheumatism – EULAR: “EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19” (janeiro de 2022)¹².

Para a avaliação da certeza da evidência foi utilizado o sistema GRADE. Foram adotados os perfis de evidências GRADE apresentados pela diretriz que realizou mais recentemente a busca de evidência. No caso de necessidade de atualização de informações por meio de revisão sistemática, realizou-se a atualização das tabelas de perfis de evidência. Evidências procedentes de publicações *pre-print* e de comunicados de imprensa foram consideradas de forma qualitativa na tomada de decisão, não modificando o nível de evidência avaliado pelos documentos originais. A interpretação dos níveis de evidência de acordo como GRADE é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE.

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.

Nível	Definição	Implicações
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.¹⁶

4.2. Desenvolvimento de recomendações

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE (Tabela 3).

Tabela 3: Implicações da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde.

Público-alvo	Forte	Condicional
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.¹⁶

Para a elaboração das recomendações, foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, seu nível de evidência, além de custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e barreiras para implementação. A recomendação pode ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda pode ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou condicional/fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou esclarecimentos, estão documentadas ao longo do texto. A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante as reuniões de elaboração das recomendações.

5. ESCOPO DO DOCUMENTO

A primeira versão destas Diretrizes foi elaborada por meio de uma reunião de escopo para definição de perguntas de pesquisa, seguida de sete reuniões de recomendação em 2021 e uma reunião de recomendação em 2022.

Mediante a incorporação de baricitinibe para o tratamento desta população, este foi incluído no escopo de atualização destas diretrizes (Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022) e de tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados (Portaria SCTIE/MS nº 101, de 9 de setembro de 2022), foi realizada uma nova reunião de recomendação com o painel de especialistas.

Para esta atualização, foram revisadas as evidências disponíveis para todas as tecnologias priorizadas na primeira versão das Diretrizes (anticoagulantes, antimicrobianos, azitromicina, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, corticosteroides, ivermectina, lopinavir + ritonavir, plasma convalescente, rendesivir, tocilizumabe). Para as tecnologias em saúde sem evidências que alterassem o entendimento anterior do painel de especialistas, foram mantidas as recomendações. No caso de novas evidências ou de tecnologias em saúde não contempladas na primeira versão das Diretrizes (baricitinibe), o painel de especialistas elaborou novas recomendações.

Todos os participantes do processo de elaboração destas diretrizes preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 38

6. RECOMENDAÇÕES

O conjunto de recomendações realizadas pelo painel está listado na Tabela 4. Na sequência, apresentamos as questões clínicas, as recomendações do painel, recomendações de outras diretrizes, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE.

Tabela 4: Resumo das recomendações feitas pelo painel.

Medicamento	Recomendação
Anticoagulantes	<u>Recomendação 1.1</u> – Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, cânula nasal de alto fluxo - CNAF -, ventilação mecânica não invasiva - VNI - ou ventilação mecânica invasiva - VMI) com COVID-19 (recomendação não graduada).
	<u>Recomendação 1.2</u> – Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
	<u>Recomendação 1.3</u> – Sugerimos utilizar heparina ou enoxaparina sódica em doses terapêuticas em pacientes não críticos (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
Antimicrobianos	<u>Recomendação 2.1</u> – Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).
Azitromicina	<u>Recomendação 3.1</u> – Recomendamos não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxiclороquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Baricitinibe	<u>Recomendação 4.1</u> – Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
	<u>Recomendação 4.2</u> – Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
	<u>Recomendação 4.3</u> – Sugerimos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
Casirivimabe + Imdevimabe	<u>Recomendação 5.1</u> – Não é possível emitir recomendação do seu uso no momento (novembro/2022) tendo em vista a suspensão da autorização de uso emergencial pela Anvisa.
Cloroquina ou Hidroxiclороquina	<u>Recomendação 6.1</u> – Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxiclороquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Colchicina	<u>Recomendação 7.1</u> – Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Corticosteroides	<u>Recomendação 8.1</u> – Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg intravenoso (IV) ou via oral, 1x ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 39

Medicamento	Recomendação
	em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada). <u>Recomendação 8.2</u> – Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).
Ivermectina	<u>Recomendação 9.1</u> – Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
Lopinavir+ritonavir	<u>Recomendação 10.1</u> – Recomendamos não utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Plasma convalescente	<u>Recomendação 11.1</u> – Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Rendesivir	<u>Recomendação 12.1</u> – Sugerimos não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).
Tocilizumabe	Recomendação 13.1 – Devido à ausência de evidências da utilização de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar, não é possível realizar uma recomendação (sem recomendação).
	Recomendação 13.2 – Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
	Recomendação 13.3 – Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
	Recomendação 13.4 – Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de VMI ou ECMO (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Fonte: elaboração própria.

QUESTÃO 1. DEVEMOS UTILIZAR ANTICOAGULANTES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 1.1 – Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, cânula nasal de alto fluxo – CNAF -, ventilação mecânica não invasiva – VNI – ou ventilação mecânica invasiva – VMI) com COVID-19 (recomendação não graduada).

Recomendação 1.2 – Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 40

Recomendação 1.3 – Sugerimos utilizar heparina ou enoxaparina sódica em doses terapêuticas em pacientes não críticos (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Nota: Na atualização, esta recomendação foi alterada.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso hospitalar de anticoagulantes em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Oito estudos já haviam sido incluídos considerando as referências trazidas pelas diretrizes.¹⁷⁻²⁴ Adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando a base de dados MEDLINE (via PubMed, Tabela 43) para identificação de estudos publicados de 01 de outubro de 2021 (data da última atualização desta questão) até 09 de junho de 2022. A busca na literatura identificou 357 estudos, dos quais três ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram incluídos para a síntese de evidências.²⁵⁻²⁷ Foram localizadas evidências sobre os desfechos de mortalidade por todas as causas, eventos trombóticos, hemorragia grave, desfecho composto e dias livres de suporte orgânico.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes avaliadas foram revisitadas e foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:


Tabela 5. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de anticoagulantes no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	According to the Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, use prophylactic doses of anticoagulants, preferably low molecular weight heparin (LMWH) (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily) in adults with moderate COVID-19 or other indications, unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding. Where the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is less than 30 mL/min/ 1.73m ² , unfractionated heparin or clearance-adjusted doses of LMWH may be used (e.g. enoxaparin 20 mg once daily or dalteparin 2500 IU once daily) (Conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects).	Use prophylactic doses of anticoagulants, preferably low molecular weight heparin (LMWH) (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily), in adults with moderate, severe or critical COVID-19 or other indications, unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding. Where the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (see below) is less than 30 mL/min/1.73m ² , unfractionated heparin or clearance-adjusted doses of LMWH may be used (e.g. enoxaparin 20 mg once daily) (Conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects).	Alterada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
IDSA	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação não graduada). Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).	Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes críticos (em uso de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, cânula nasal de alto fluxo - CNAF -, ventilação não invasiva - VNI - ou VM invasiva - VMI) com COVID-19 (recomendação não graduada). Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes críticos (em uso de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa). Sugerimos utilizar heparina ou enoxaparina sódica em doses terapêuticas em pacientes não críticos (sem necessidade de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
NICE	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	For adults with severe or critical COVID-19 and no evidence of VTE, we suggest against the routine use of therapeutic anticoagulation outside of clinical trials (weak recommendation, very low quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19 and no evidence of VTE, we suggest against the routine use of therapeutic anticoagulation outside of clinical trials (weak recommendation, very low quality evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend using pharmacologic venous thromboembolism (VTE) prophylaxis over not using prophylaxis (strong recommendation, moderate-quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend using pharmacologic venous thromboembolism (VTE) prophylaxis over not using prophylaxis (strong recommendation, moderate-quality evidence).	
WHO	In hospitalized patients with COVID-19, without an established indication for higher dose anticoagulation, we suggest administering standard thromboprophylaxis dosing of anticoagulation rather than therapeutic or intermediate dosing (conditional recommendation, very low certainty).	In hospitalized patients with COVID-19, without an established indication for higher dose anticoagulation, we suggest administering standard thromboprophylaxis dosing of anticoagulation rather than therapeutic or intermediate dosing (conditional recommendation, very low certainty).	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	#1 Hospitalized nonpregnant adults with COVID-19 should receive prophylactic dose anticoagulation (AIII).	#1 Antithrombotic Therapy for Hospitalized, Nonpregnant Adults Without Evidence of Venous Thromboembolism: <ul style="list-style-type: none"> The Panel recommends against using anticoagulant or antiplatelet therapy to prevent arterial thrombosis outside of the usual standard of care for patients without COVID-19 (AIII). In hospitalized patients, low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) is preferred over oral anticoagulants, because these 2 types of heparin have shorter half-lives and the effect can be reversed quickly, can be administered intravenously or subcutaneously, and have fewer drug-drug interactions (AIII). 	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
		#1 For adults who require low-flow oxygen and do not require intensive care unit (ICU)-level care:	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
		<ul style="list-style-type: none"> The Panel recommends using a therapeutic dose of heparin for patients with D-dimer levels above the upper limit of normal, who require low-flow oxygen, and who do not have an increased bleeding risk (CIIa). The Panel recommends using a prophylactic dose of heparin for patients who are not receiving a therapeutic dose of heparin, unless a contraindication exists (AIIb). The Panel recommends against the use of a therapeutic dose of oral anticoagulants for VTE prophylaxis or prevention of COVID-19 progression, except in a clinical trial (AIIa). The Panel recommends against the use of antiplatelet therapy to prevent COVID-19 progression or death in noncritically ill patients (BIIa). 	
		<p>#1 For adults who require ICU-level care, including those receiving high-flow oxygen:</p> <ul style="list-style-type: none"> The Panel recommends using a prophylactic dose of heparin as VTE prophylaxis, unless a contraindication exists (AI). The Panel recommends against the use of an intermediate dose (e.g., enoxaparin 1 mg/kg once daily) or a therapeutic dose of anticoagulation for VTE prophylaxis, except in a clinical trial (BI). For patients who start on a therapeutic dose of heparin in a non-ICU setting due to COVID-19 and then transfer to the ICU, the Panel recommends switching from the therapeutic dose to a prophylactic dose of heparin, unless VTE is confirmed (BIII). 	<p>Alterada.</p> <p>Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.</p>
	<p>#2 Continuing anticoagulation with a Food and Drug Administration-approved regimen for extended VTE prophylaxis after hospital discharge can be considered for patients who are at low risk for bleeding and high risk for VTE, as per the protocols for patients without COVID-19 (see details on defining at-risk patients below) (BI).</p>	<p>#2 The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends that hospitalized patients with COVID-19 who are receiving anticoagulant or antiplatelet therapy for underlying medical conditions continue this treatment unless significant bleeding develops, or other contraindications are present (AIII).</p>	<p>Não alterada.</p> <p>Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.</p>
	<p>#3</p>	<p>#3</p>	<p>Não alterada.</p>

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
	Hospitalized patients with COVID-19 should not routinely be discharged from the hospital while on VTE prophylaxis (AIII).	The Panel recommends against routinely continuing venous thromboembolism (VTE) prophylaxis for patients with COVID-19 after hospital discharge, except in a clinical trial (AIII).	Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
ASH	The ASH guideline panel suggests using prophylactic-intensity over intermediate-intensity or therapeutic-intensity anticoagulation in patients with COVID-19 related critical illness who do not have suspected or confirmed VTE (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects).	The ASH guideline panel suggests using prophylactic-intensity over intermediate-intensity or therapeutic-intensity anticoagulation in patients with COVID-19 related critical illness who do not have suspected or confirmed VTE (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects).	Não alterada. Publicação da diretriz: 03 de maio de 2022.
European Respiratory Society	The panel recommends offering a form of anticoagulation for hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, very low quality of evidence).	The panel recommends to offer a form of anticoagulation to hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, very moderate quality of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 maio de 2022.
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, foram discutidas as recomendações prévias de diretrizes (**Tabela 5**) e as evidências localizadas nas buscas da literatura realizadas em 09 de junho de 2022, o que correspondeu a seis ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de anticoagulantes em pacientes críticos com COVID-19 (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI)^{18-21 23 27} e em pacientes não críticos com COVID-19^{6 11-15}.

Não houve diferença na mortalidade por todas as causas (RR 1,03; IC95% 0,92 a 1,17; Figura 2),^{18-21 27} eventos trombóticos (RR 0,78; IC95% 0,52 a 1,19; Figura 3),^{18-21 27} hemorragia grave (RR 1,59; IC95% 0,92 a 2,75; Figura 4),^{18-21 23 27} e desfecho composto, que corresponde a tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso, tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea, coagulação intravascular disseminada, ou morte (RR 1,02; IC95% 0,86 a 1,20; Figura 5),^{21 23 27} em pacientes utilizando anticoagulação terapêutica em comparação a profilaxia padrão. Em relação ao desfecho dias livres de suporte orgânico, na análise conjunta dos estudos REMAP-CAP, ACTIV-4a, e ATTACC, o valor mediano para dias livres de suporte de órgãos foi 1 (intervalo interquartil, -1 a 16) entre os pacientes designados para anticoagulação de dose terapêutica e 4 (intervalo interquartil, -1 a 16) entre os pacientes designados para trombopprofilaxia de tratamento usual (razão de chances proporcional ajustada 0,83; intervalo de credibilidade de 95% 0,67 a 1,03) após 21 dias de acompanhamento.

Em relação ao uso de anticoagulantes em pacientes não críticos com COVID-19 (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI),^{17 22-26} em análise de subgrupo por tipo de medicamento, quando utilizada rivaroxabana, não houve diferença na mortalidade por todas as causas (RR 1,49; IC95% 0,90 a 2,46;

Figura 6),²⁴ eventos trombóticos (RR 0,75; IC95% 0,45 a 1,26; Figura 7),²⁴ e hemorragia grave (RR 2,45; IC95% 0,78 a 7,73;

Figura 8),²⁴ quando comparada à anticoagulação terapêutica em relação à profilaxia padrão. Quando utilizada heparina, não houve diferença na mortalidade por todas as causas (RR 0,92; IC95% 0,28 a 3,07;

Figura 6)^{17 22 25 26} e hemorragia grave (RR 1,37; IC95% 0,61 a 3,11;

Figura 8),^{17 22 23 25 26} porém houve redução do risco de eventos trombóticos em 57% (RR 0,43;

IC95% 0,24 a 0,78; Figura 7)^{17 22 25 26} e eventos para o desfecho composto que corresponde a tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, uso de ventilação mecânica e não invasiva, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e internação em UTI (RR 0,68; IC95% 0,51 a 0,93;

Figura 9),^{22 23 25 26} quando comparada à anticoagulação terapêutica versus profilaxia padrão. Em relação ao desfecho dias livres de suporte orgânico, na análise conjunta dos estudos ATTACC, ACTIV-4a, e REMAP-CAP, a anticoagulação terapêutica apresentou uma probabilidade de 98,6% de ser melhor (razão de chance ajustada 1,27; intervalo de credibilidade de 95% 1,03 a 1,58; Tabela 8) em comparação com a trombopprofilaxia de cuidados habituais.¹⁷ Já o estudo RAPID observou que o número médio de dias livres de suporte de órgãos foi de 25,8 (desvio padrão = 6,2) no grupo de heparina terapêutica e 24,1 (desvio padrão = 8,8) no grupo de heparina profilática (RC 1,41; IC95% 0,90 a 2,21; p = 0,13) após 28 dias de acompanhamento.²²

Na análise conjunta dos estudos REMAP-CAP, ACTIV-4a e ATTACC, foram avaliados 1.207 pacientes críticos com COVID-19 recebendo suporte ventilatório por CNAF, VNI ou VMI, randomizados para anticoagulação terapêutica por heparina ou para profilaxia padrão.¹⁸ O estudo INSPIRATION avaliou os efeitos da dose intermediária (enoxaparina, 1 mg/kg diário) em comparação à profilática (enoxaparina, 40 mg/dia) de anticoagulação, em 600 pacientes críticos com COVID-19 admitidos em UTI.²⁸

Na análise dos estudos ATTACC, ACTIV-4a e REMAP-CAP, foram randomizados 2.244 pacientes não críticos com COVID-19 que não faziam uso de CNAF, VNI ou VMI para receber regimes pragmaticamente definidos de anticoagulação de dose terapêutica com heparina ou trombopprofilaxia farmacológica de tratamento padrão.¹⁷ O estudo ACTION avaliou os efeitos de doses terapêuticas (pacientes estáveis: rivaroxabana oral 20 mg ou 15 mg diária; pacientes instáveis: dose inicial de enoxaparina subcutânea 1 mg/kg duas vezes ao dia, ou heparina não fracionada IV; ambas seguidas de até 30 dias) em comparação às doses profiláticas (enoxaparina ou heparina não fracionada) de anticoagulantes em 615 pacientes não críticos com COVID-19.²⁴

Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que não há benefício do uso de anticoagulantes em doses intermediárias ou terapêuticas em pacientes críticos com COVID-19; adicionalmente, a anticoagulação está associada ao aumento do risco de eventos hemorrágicos, devendo ser evitada nessa população. Há potencial benefício do uso de heparina ou de enoxaparina em

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 47

doses terapêuticas em pacientes não críticos com COVID-19, não tendo o mesmo efeito sido observado com anticoagulantes orais (rivaroxabana).

Essas recomendações estão de acordo com as recomendações das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e para implementação:

Em pacientes hospitalizados não críticos com COVID-19 (isto é, sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI e VMI), pode ser utilizada anticoagulação terapêutica com heparina não fracionada ou enoxaparina, considerando o risco de sangramento individual. A rivaroxabana não se mostrou efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, estando associada a maior número potencial de eventos adversos.²⁴

A profilaxia para TEV deve ser realizada preferencialmente com heparina não fracionada, podendo ser utilizadas alternativamente a enoxaparina ou o fondaparinux, conforme posologia apresentada na Tabela 6. A escolha preferencial da heparina não fracionada (HNF) diante da enoxaparina é baseada em menores custos e em maior disponibilidade da primeira no momento da elaboração da recomendação, que pode variar ao longo do tempo e entre as diferentes instituições.

A opção terapêutica preferencial pode ser definida conforme as particularidades de cada serviço de saúde. Enoxaparina e fondaparinux parecem possuir eficácia semelhante, com a vantagem de a enoxaparina apresentar mais evidências e ser utilizada de forma mais ampla. O fondaparinux é indicado em pacientes com suspeita ou diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina, podendo também ser utilizado preferencialmente em pacientes com trombocitopenia devido a outras etiologias. A profilaxia está contraindicada em pacientes com contagem de plaquetas menor que 30.000 plaquetas por mm³.

Não há indicação de uso rotineiro de anticoagulantes no pós-alta devido a COVID-19. A indicação do uso de anticoagulantes no pós-alta deve seguir os mesmos critérios do paciente que não apresente COVID-19, de acordo com protocolos institucionais, podendo ser utilizados instrumentos de suporte, como score de Pádua e IMPROVE.²⁹⁻³¹ A anticoagulação terapêutica deve ser utilizada em pacientes com indicação clínica específica (por exemplo: fibrilação atrial e TEV), de acordo com a condição de base.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 48

Tabela 6: Posologia de medicamentos anticoagulantes.

Medicamento	Grupo de pacientes	Dose
Heparina não fracionada	-	5.000 UI SC, 8/8h
	Pacientes com IMC > 40 kg/m ²	10.000 UI, 12/12h
	Insuficiência renal (ClCr < 30 mL/min)	5.000 UI, 12/12h
Enoxaparina	Até 80 kg	40 mg, 1x/dia
	Entre 80 e 120 kg	60 mg, 1x/dia
	Acima de 120 kg	40 mg, 12/12h
	IMC > 50 kg/m ²	60 mg, 12/12h
	ClCr < 30 mL/min	Não utilizar
Fondaparinux	-	2,5 mg, 1x/dia
	Insuficiência renal (ClCr 20 a 30 mL/min)	2,5 mg a cada 48h
	Insuficiência renal (ClCr < 20 mL/min)	Não utilizar

ClCr: Clearance da creatinina; IMC: índice de massa corpórea (peso em kg / [altura em cm]²); min: minutos; UI: unidades internacionais.

Fonte: elaboração própria.

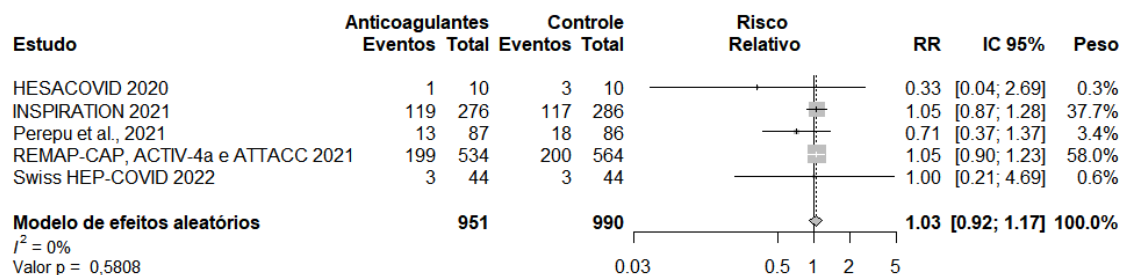
Síntese da evidência (Meta-análise):

As Figuras 1 a 8 apresentam as análises das evidências referentes aos pacientes críticos com COVID-19 que fizeram uso de heparina ou enoxaparina e pacientes não críticos com COVID-19 que fizeram uso de heparina, respectivamente.

1. Pacientes críticos com COVID-19 que fizeram uso de heparina ou enoxaparina

a. Mortalidade

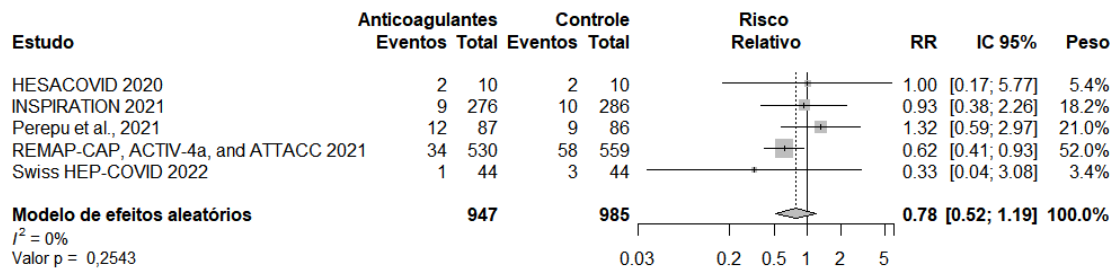
Figura 2. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

b. Eventos trombóticos

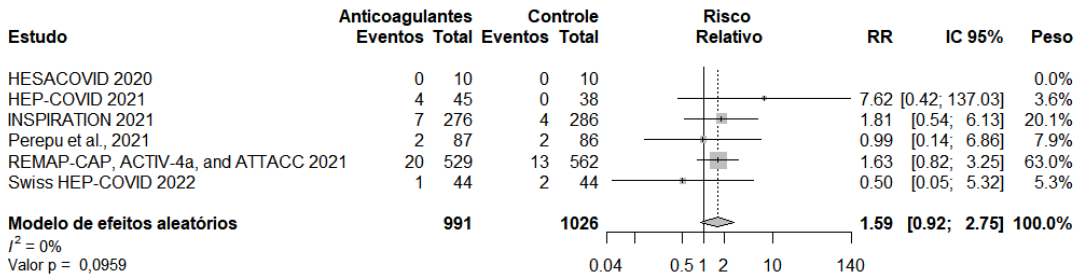
Figura 3. Meta-análise avaliando eventos trombóticos em pacientes críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

c. Hemorragia grave

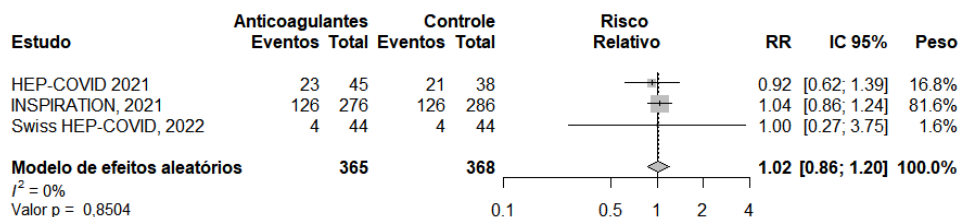
Figura 4. Meta-análise avaliando hemorragia grave em pacientes críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

d. Desfecho composto

Figura 5. Meta-análise avaliando o desfecho composto em pacientes críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Nota: O estudo HEP-COVID 2021 considerou como desfecho composto tromboembolismo arterial, Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 50

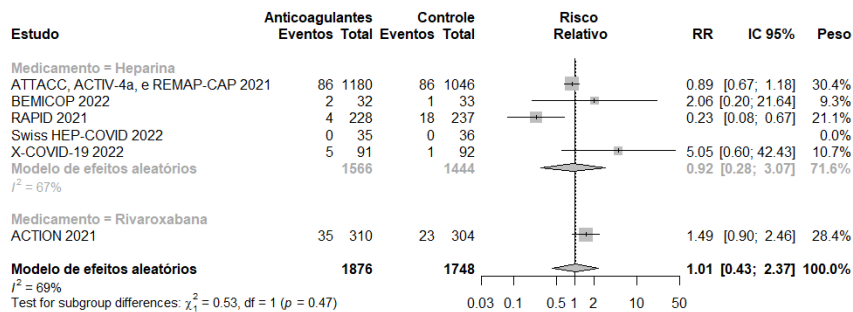
tromboembolismo venoso ou morte; o estudo INSPIRATION 2021 considerou tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso, tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea ou morte; o estudo SWISS HEP-COVID 2022 considerou tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso, coagulação intravascular disseminada ou morte.

Fonte: elaboração própria.

2. Pacientes não críticos com COVID-19 que fizeram uso de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina.

a. Mortalidade

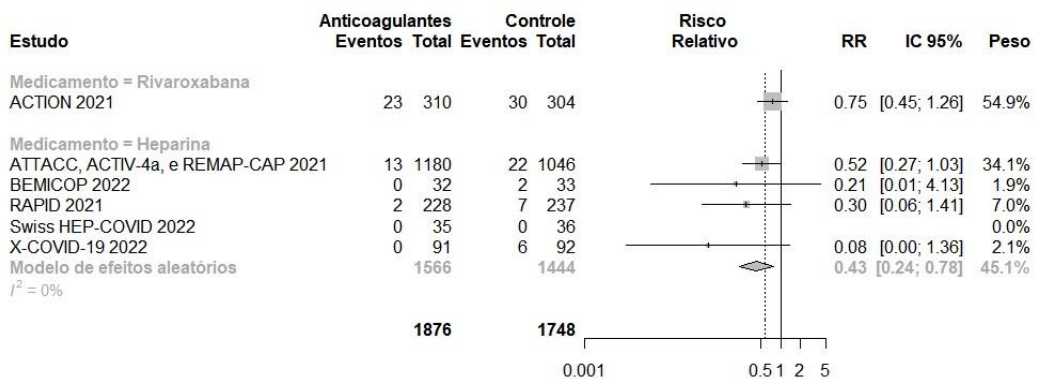
Figura 6. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes não críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

b. Eventos trombóticos

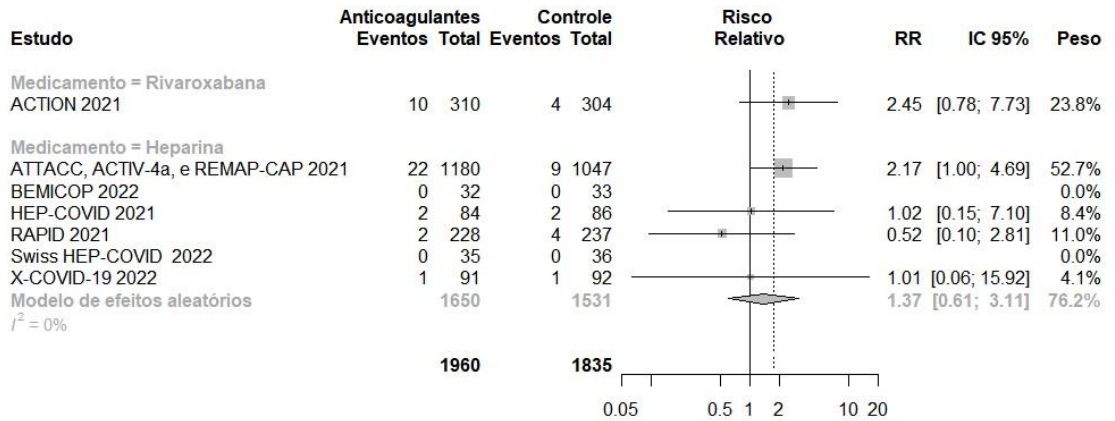
Figura 7. Meta-análise avaliando eventos trombóticos em pacientes não críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

c. Hemorragia grave

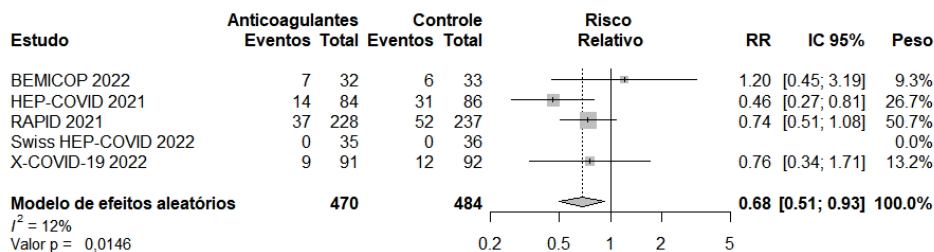
Figura 8. Meta-análise avaliando hemorragia grave em pacientes não críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

d. Desfecho composto

Figura 9. Meta-análise avaliando o desfecho composto em pacientes não críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Nota: O estudo BEMICOP 2022 considerou como desfecho composto tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, uso de ventilação mecânica, infarto agudo do miocárdio, desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo moderado/severo, internação em Unidade de Terapia Intensiva ou morte; o estudo HEP-COVID 2021 considerou tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso ou morte; o estudo RAPID 2021 considerou uso de ventilação mecânica invasiva e não invasiva, internação em Unidade de Terapia Intensiva ou morte; o estudo SWISS HEP-COVID 2022 considerou tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso, coagulação intravascular disseminada ou morte; o estudo X-COVID-19 considerou tromboembolismo venoso, uso de ventilação mecânica, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo moderado/severo e internação em Unidade de Terapia Intensiva ou morte.

Fonte: elaboração própria.

Perfil de evidências:

A tabela perfil de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de anticoagulantes está apresentado na Tabela 7 e Tabela 8.

Versão preliminar

Tabela 7: Perfil de evidências - Devemos utilizar anticoagulantes (heparina ou enxoparina) em pacientes críticos hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com tromboprofilaxia em dose profilática	Com Tromboprofilaxia em dose terapêutica		Risco com tromboprofilaxia em dose profilática	Diferença de risco com Tromboprofilaxia em dose terapêutica
Mortalidade por todas as causas (seguimento: média 28-30 dias)											
1941 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	341/990 (34,4%)	335/951 (35,2%)	RR 1,03 (0,92 para 1,17)	344 por 1.000	10 mais por 1.000 (de 28 menos para 59 mais)
Eventos trombóticos											
1932 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^{b,c}	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	82/985 (8,3%)	58/947 (6,1%)	RR 0,78 (0,52 para 1,19)	83 por 1.000	18 menos por 1.000 (de 40 menos para 16 mais)
Hemorragia grave											
2017 (6 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^{b,c}	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	21/1026 (2,0%)	34/991 (3,4%)	RR 1,59 (0,92 para 2,75)	20 por 1.000	12 mais por 1.000 (de 2 menos para 36 mais)
Desfecho composto (tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea ou mortalidade por todas as causas)											
733 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	151/368 (41,0%)	153/365 (41,9%)	RR 1,02 (0,86 para 1,20)	410 por 1.000	8 mais por 1.000 (de 57 menos para 82 mais)

Dias livres de suporte orgânico (ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, oxigênio nasal de alto fluxo, terapia vasopressora ou suporte de ECMO) (seguimento: média 21 dias)

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com trombotoprofilaxia em dose profilática	Com Trombotoprofilaxia em dose terapêutica		Risco com trombotoprofilaxia em dose profilática	Diferença de risco com Trombotoprofilaxia em dose terapêutica
1103 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	O valor mediano para dias livres de suporte de órgãos foi 1 (intervalo interquartil, -1 a 16) entre os pacientes designados para anticoagulação de dose terapêutica e 4 (intervalo interquartil, -1 a 16) entre os pacientes designados para trombotoprofilaxia de tratamento usual (razão de chances proporcional ajustada 0,83; intervalo de credibilidade de 95% 0,67 a 1,03).				

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

Explicações:

- Inadequada alocação sigilosa durante o processo de randomização.
- Intervalo de confiança amplo.
- Pequeno número de eventos.
- Pequeno número de pacientes.
- Evidência baseada em um único estudo.

Referências

- REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417.
- Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, Sutamtewagul G, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2225-2234. doi: 10.1111/jth.15450.
- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152.
- Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, Miranda CH. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020 Dec;196:359-366. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026.
- Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S et al.; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thrombotoprofilaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec 1;181(12):1612-1620. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2022 Feb 1;182(2):239.
- Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, Marti C, Darbellay Farhoumand P, Reny JL, Calmy A, et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 May 18;6(4):e12712. doi: 10.1002/rth2.12712.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 8: Perfil de evidências - Devemos utilizar anticoagulantes (heparina ou enxoparina) em pacientes não críticos hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com trombo profilaxia em dose profilática	Com Trombo profilaxia em dose terapêutica		Risco com trombo profilaxia em dose profilática	Diferença de risco com Trombo profilaxia em dose terapêutica
Mortalidade por todas as causas											
3010 (5 ECRs)	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^{c,d}	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	106/1444 (7,3%)	97/1566 (6,2%)	RR 0,92 (0,28 para 3,07)	73 por 1.000	6 menos por 1.000 (de 53 menos para 152 mais)
Eventos trombóticos											
3010 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	37/1444 (2,6%)	15/1566 (1,0%)	RR 0,43 (0,24 para 0,78)	26 por 1.000	15 menos por 1.000 (de 19 menos para 6 menos)
Hemorragia grave											
3181 (6 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{c,d}	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	16/1531 (1,0%)	27/1650 (1,6%)	RR 1,37 (0,61 para 3,11)	10 por 1.000	4 mais por 1.000 (de 4 menos para 22 mais)
Desfecho composto (tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, uso de ventilação mecânica e não invasiva, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e internação em UTI)											
954 (5 ECRs)	não grave ^a	não grave	Não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	101/484 (20,9%)	67/470 (14,3%)	RR 0,68 (0,51 para 0,93)	209 por 1.000	67 menos por 1.000 (de 102 menos para 15 menos)

Dias livres de suporte orgânico (ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, oxigênio nasal de alto fluxo, terapia vasopressora ou suporte de ECMO) (seguimento: variação 21 dias para 28 dias)

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com trombotoprofilaxia em dose profilática	Com Trombotoprofilaxia em dose terapêutica		Risco com trombotoprofilaxia em dose profilática	Diferença de risco com Trombotoprofilaxia em dose terapêutica
2692 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	ATTACC, ACTIV-4a, e REMAP-CAP 2021: anticoagulação terapêutica foi superior ao tratamento profilático em 98,6% (<i>odds ratio</i> ajustada 1,27; intervalo de credibilidade de 95% 1,03 a 1,58), RAPID 2021: observou que o número médio de dias livres foi de 25,8 (DP 6,2) no grupo de heparina terapêutica e 24,1 (DP 8,8) no grupo de heparina profilática (<i>odds ratio</i> 1,41; IC95% 0,90 a 2,21; p = 0,13) após 28 dias de acompanhamento.				

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Inadequada alocação sigilosa durante o processo de randomização.

b. As estimativas pontuais variam amplamente. A magnitude da heterogeneidade estatística foi alta, com I²: 67%, o intervalo de confiança não se sobrepõe e a direção do efeito não é consistente entre os estudos incluídos.

c. Intervalo de confiança amplo.

d. Número pequeno de eventos.

e. A direção do efeito não é consistente entre os estudos incluídos.

Referências

1. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, Mignatti A, Gianos E, et al.; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1;181(12):1612-1620. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2022 Feb 1;182(2):239.

2. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, et al.; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4.

3. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with COVID-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021 Oct 14;375:n2400. doi: 10.1136/bmj.n2400.

6. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al.; BEMICOP Investigators. Therapeutic versus Prophylactic Bempiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2022 Feb;122(2):295-299. doi: 10.1055/a-1667-7534.

Fonte: elaboração própria.

QUESTÃO 2. DEVEMOS UTILIZAR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 2.1 – Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:



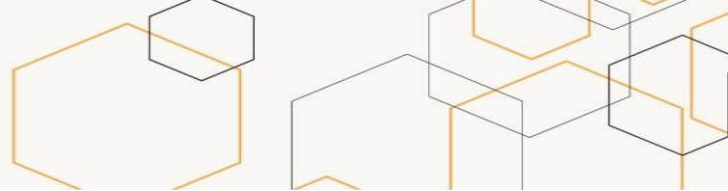
Tabela 9. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de antimicrobiano no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
IDSA	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Recomenda o uso de antibacterianos em pacientes com COVID-19 com suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).	Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	Não avaliada.	Não avaliada.	Adicionada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Não avaliada.	In the absence of a proven or suspected bacterial infection, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of empiric broad-spectrum antibiotics in patients with severe or critical COVID-19 (BIII).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022. Última atualização da recomendação: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.



Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar



Resumo das evidências:

Não foram encontradas evidências sobre o uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados, conforme diretrizes avaliadas (Tabela 9). A taxa de coinfeção e de infecção secundária em pacientes com COVID-19 é relativamente baixa.³²

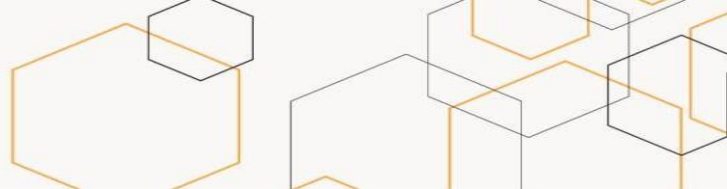
Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações julgou que não há base para uso de antimicrobianos de rotina para pacientes com COVID-19, sem suspeita de infecção bacteriana associada, uma vez que a coinfeção é incomum, assim, decidiu por não recomendar o seu uso.³²

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Pacientes que na admissão estiverem com suspeita de sepse, sem diagnóstico definido de COVID-19, devem ser manejados de acordo com o protocolo institucional de sepse;
- Pacientes com COVID-19 que na admissão hospitalar apresentam potencial foco infeccioso bacteriano (ex. consolidação radiológica pulmonar, leucitose na ausência de uso de corticosteroides, secreção purulenta), são potenciais candidatos ao uso empírico de antimicrobianos. O início deve ser baseado em julgamento clínico, fatores de risco do paciente e epidemiologia local;
- Ao decidir pelo início de antimicrobianos, coletar culturas bacterianas previamente ao início do seu uso (hemocultura e cultura do sítio de suspeição). A terapia empírica deve ser baseada em orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos. A terapia antimicrobiana deve ser reavaliada diariamente para descalonamento ou suspensão;
- Manter alto nível de suspeição para Infecções relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário e infecção de cateter.



QUESTÃO 3. DEVEMOS UTILIZAR AZITROMICINA (AZ) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 3.1 – Recomendamos não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:

Versão preliminar

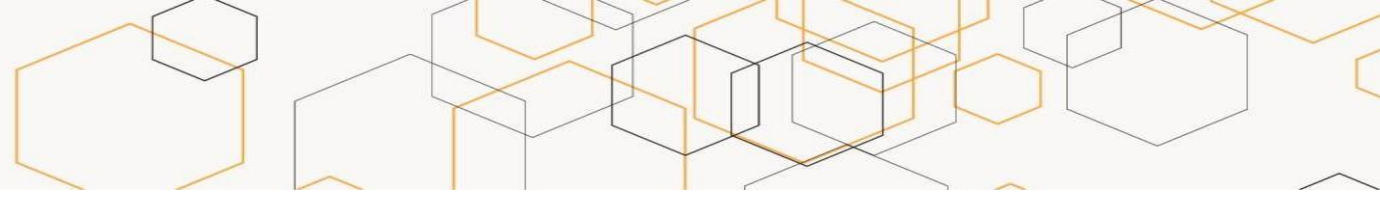


Tabela 10. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de azitromicina no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status/ Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Do not use azithromycin for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Do not use azithromycin for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Não alterada.
	Do not use hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Do not use hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
IDSA	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine plus azithromycin (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine plus azithromycin (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Sugere não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).	Recomendamos não utilizar azitromicina, associada ou não à cloroquina ou à hidroxicloroquina, em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Do not use azithromycin to treat people with COVID-19 (hospitalised) (strong recommendation, low certainty of evidence).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 21 de abril de 2022.
NIH	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine and/or azithromycin for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI) and in nonhospitalized patients (AIIa).	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine and/or azithromycin for the treatment of	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status/ Data da última versão / Revisão consultada
		COVID-19 in hospitalized patients (AI) and in nonhospitalized patients (Alla).	
European Respiratory Society	The panel suggests not to offer azithromycin to hospitalised patients with COVID-19 in the absence of bacterial infection (conditional recommendation, very low quality of evidence).	The panel recommends not to offer azithromycin to hospitalized patients with COVID-19 in the absence of bacterial infection (strong recommendation, moderate quality of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	According to the European Respiratory Society the panel suggests not to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to patients with COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality evidence).	According to the European Respiratory Society the panel recommends not to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to patients with COVID-19 (strong recommendation, moderate quality evidence).	
EULAR	Hydroxychloroquine should be avoided for treating any stage of SARS-CoV-2 infection since it does not provide any additional benefit to the standard of care, and could worsen the prognosis in more severe patients particularly if coprescribed with azithromycin (LoE 2).	Hydroxychloroquine should be avoided for treating any stage of SARS-CoV-2 infection since it does not provide any additional benefit to the standard of care, and could worsen the prognosis in more severe patients particularly if coprescribed with azithromycin (LoE 2).	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 23 de dezembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Tabela 10). O perfil de evidências está apresentado na Tabela 11, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Um ensaio clínico randomizado não descartou o risco de mortalidade intra-hospitalar em pacientes tratados com uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina (HCQ + AZ) (HR 0,64; IC 95% 0,18 a 2,21). Três estudos não randomizados não identificaram associação entre tratamento com HCQ + AZ e mortalidade (Ip et al., 2020: HR 0,98; IC 95% 0,75 a 1,28]; Magagnoli et al., 2020: HR ajustado 0,89; IC 95% 0,45 a 1,77]; Rosenberg et al., 2020: HR ajustado 1,35; IC 95% 0,79 a 2,40).³³⁻³⁵ Ensaio clínico randomizado realizado no Brasil com 447 pacientes graves ou críticos hospitalizados por COVID-19, avaliando a associação de hidroxicloroquina e azitromicina, comparado a hidroxicloroquina, não identificou diferença significativa na melhora clínica com a associação dos dois medicamentos, com o grupo controle possuindo resultados absolutos mais favoráveis (OR 1,36; IC 95% 0,94 a 1,97; p = 0,11).³⁶

Em relação a segurança do medicamento, um ECR demonstrou aumento do risco de prolongamento do intervalo QT em pacientes tratados com HCQ + AZ (RR 8,50; IC 95% 1,16 a 62,31).³⁷ Além disso, dois estudos reportaram prolongamento do intervalo QT em 10 dos 95 pacientes avaliados, demonstrando risco elevado para arritmias clinicamente relevantes em pacientes que fizeram uso de HCQ + AZ.^{38 39} Por fim, um estudo de caso-controle que avaliou pacientes com COVID-19 tratados com HCQ + AZ (n= 22) em comparação a pacientes saudáveis (n = 34) identificou valores maiores mínimos (415 vs. 376 ms), médios (453 vs. 407 ms) e máximos (533 vs. 452 ms) de intervalo QTc.⁴⁰

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de azitromicina em pacientes hospitalizados com COVID-19.^{35 36 38-40} O medicamento não foi recomendado por diretrizes internacionais.

Considerações gerais e para implementação:

A azitromicina pode ser utilizada na presença ou suspeita de infecção bacteriana, de acordo com orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos.

Perfil de evidências:

A tabela perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de azitromicina está apresentado na Tabela 11.

Versão preliminar

Tabela 11: Perfil de evidências - Devemos utilizar azitromicina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com hidroxicloroquina e azitromicina		Risco com controle	Diferença de risco com hidroxicloroquina e azitromicina
Mortalidade (ECR) (seguimento: variação 22 dias para 49 dias)											
345 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave ^b	grave ^{c,d,e}	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	6/173 (3,5%)	5/172 (2,9%)	HR 0,64 (0,18 para 2,21)	35 por 1.000	12 menos por 1.000 (de 28 menos para 40 mais)
Mortalidade (EC não randomizado)											
(3 estudos observacionais)	muito grave ^f	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Três estudos não randomizados não conseguiram identificar uma associação entre pessoas tratadas com HCQ + AZ e mortalidade: Ip relatou uma razão de risco (HR) ajustada de 0,98 (IC 95% 0,75 a 1,28); Magagnoli relatou uma HR ajustada em um subconjunto após o ajuste do escore de propensão de 0,89 (IC 95% 0,45 a 1,77); Rosenberg 2020 relatou uma HR de 1,35 (IC 95%: 0,79, 2,40) (Ip, Magagnoli 2020, Rosenberg 2020).				
Estado clínico (avaliado com: escala de 7 pontos, valores mais altos representam piores desfechos clínicos)											
345 (1 ECR)	não grave ^{e,g}	não grave	não grave ^b	grave ^{d,h}	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	173	172	-	A média do estado clínico foi 0	DM 0.99 mais alto (0.57 mais alto para 1.73 mais alto)
Falha virológica (seguimento: variação 5 dias para 6 dias; avaliado com teste PCR)											
83 (2 estudos observacionais)	muito grave ⁱ	grave ^j	grave ^k	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	12/12 (100,0%)	29/71 (40,8%)	não estimável	1.000 por 1.000	

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
No de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com hidroxicloroquina e azitromicina		Risco com controle	Diferença de risco com hidroxicloroquina e azitromicina
Prolongamento QT (ECR)											
174 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^{l,m}	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/58 (1,7%)	17/116 (14,7%)	RR 8,50 (1,16 para 62,31)	17 por 1.000	129 mais por 1.000 (de 3 mais para 1.000 mais)
Prolongamento QT (EC não randomizado)											
95 (2 estudos observacionais)	muito grave ⁱ	não grave	grave ^m	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA		10/95 (10,5%)	não estimável	0 por 1.000	
Eventos adversos graves											
289 (1 ECR)	grave ^g	não grave	não grave	grave ^{c,d}	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/50 (0,0%)	5/239 (2,1%)	RR 2,34 (0,13 para 41,61)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)

DM: diferença da média; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. * Evidência adicional considerada para tomada de decisão: ensaio clínico randomizado realizado no Brasil com 447 pacientes graves ou críticos hospitalizados por COVID-19, avaliando a associação de hidroxicloroquina e azitromicina, comparado a hidroxicloroquina, não identificou diferença significativa na melhora clínica com a associação dos dois medicamentos, com o grupo controle possuindo resultados absolutos melhores (OR 1,36; IC 95% 0,94 a 1,97; p = 0,11).

a. As cointervencões foram fornecidas aos pacientes, mas equilibradas entre os braços. Cavalcanti 2020 foi um estudo aberto; no entanto, provavelmente não influenciou o resultado da mortalidade.

b. Cavalcanti 2020 excluiu pessoas que recebem oxigênio suplementar a uma taxa de mais de 4 litros por minuto.

c. Um número muito pequeno de eventos. Tamanho ótimo da informação não atingido.

d. O IC 95% inclui potencial risco e benefício.

e. O grupo elaborador revisou as evidências e considerou como grave, ao invés de muito grave, a imprecisão para o desfecho mortalidade e não grave em vez de grave para risco de viés no desfecho estado clínico, assim, a qualidade da evidência foi julgada como moderada e não baixa para esses desfechos, divergindo da avaliação inicial realizada pela IDSA.

f. Preocupações com confusão não avaliada e residual. Múltiplas cointervencões recebidas entre os braços.

g. Cavalcanti realizou um ensaio clínico aberto.

h. Tamanho ótimo da informação não atingido.

i. Nenhum grupo de controle contemporâneo; nenhum ajuste para a gravidade da linha de base, resultando em alto risco de confusão residual.

j. Duas séries de casos da França mostraram resultados divergentes

k. Marcador substituto para mortalidade ou resolução de COVID-19.

l. Avaliação indireta de mortalidade específica por arritmia.

m. A azitromicina e a hidroxicloroquina podem causar de forma independente o prolongamento do intervalo QT. Usados juntos, pode haver um efeito aditivo. Deve-se ter cuidado com outros agentes conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Referências:

1. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate COVID-19. N Engl J Med 2020.
2. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. Jama 2020.
3. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. Med 2020.
4. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients-An Observational Study. medRxiv 2020.
5. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020: 105949.
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a sixday follow up: an observational study. [Preprint - not peer reviewed]. 2020.
7. Molina JM, Delaugerre C, Goff J, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Médecine et Maladies Infectieuses 2020.
8. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

Versão preliminar

QUESTÃO 4. DEVEMOS UTILIZAR BARICITINIBE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 4.1 – Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Recomendação 4.2 – Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Recomendação 4.3 – Sugerimos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Nota: Esta recomendação não constava no documento anterior, uma vez que a tecnologia em saúde não havia sido priorizada.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso hospitalar de baricitinibe em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Adicionalmente, foram avaliadas as referências citadas no *Relatório de Recomendação Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva*.⁴¹ Além disso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed; em 21 de junho de 2022) e MedRxiv (em 21 de junho de 2022; Tabela 44). A revisão sistemática identificou 121 estudos no PubMed e 125 no MedRxiv. Foram incluídas 4 publicações de 3 ECRs para a síntese de evidências (ACCTT-2, COV-BARRIER e RECOVERY) que avaliaram os efeitos do baricitinibe⁴²⁻⁴⁵ das quais 2 são publicações do COV-BARRIER contempladas previamente nessas diretrizes.^{43 44} As evidências apresentaram os desfechos de mortalidade, alta hospitalar, tempo até a alta hospitalar, tempo de recuperação, necessidade de VMI ou óbito, e eventos adversos (EA) gerais e graves.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais foram avaliadas e foi identificada a necessidade da inclusão da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:

Tabela 12. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de baricitinibe no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
IDSA	Recommendation 23 (UPDATED 4/29/2022): Among hospitalized adults with severe* COVID-19, the IDSA panel suggests baricitinib with corticosteroids rather than no baricitinib. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	Recommendation 24: Among hospitalized patients with severe* COVID-19 who cannot receive a corticosteroid (which is standard of care) because of a contraindication, the IDSA guideline panel suggests use of baricitinib with remdesivir rather than remdesivir alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
NIH	For recently hospitalized COVID-19 patients (i.e., those within 3 days of hospital admission) not admitted to the ICU who have rapidly increasing oxygen needs, require high-flow oxygen or noninvasive ventilation, and have increased markers of inflammation (CRP \geq 75 mg/L), add baricitinib or tocilizumab (drugs are listed alphabetically and not in order of preference) to dexamethasone or dexamethasone plus remdesivir treatment.	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
WHO	The World Health Organization (WHO) recommends treatment with baricitinib.	Adicionada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
European Respiratory Society	The panel recommends to offer treatment with baricitinib, to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen, or on high-flow oxygen devices, or non-invasive ventilation. (Strong recommendation, high quality of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	The panel suggests NOT to offer JAK inhibitors other than baricitinib to hospitalised patients with COVID-19, except in clinical trials or when other recommended immunomodulators are not available. (Conditional recommendation, low quality of evidence)	
	The panel suggests NOT to offer JAK inhibitors to patients with COVID-19 requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen. (Conditional recommendation, low quality of evidence)	
EULAR	In patients with COVID-19 requiring oxygen therapy, non-invasive ventilation or high-flow oxygen, the combination of glucocorticoids and baricitinib or tofacitinib could be considered since it might decrease disease progression and mortality (LoE 2).	Adicionada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, foram discutidas as recomendações prévias de diretrizes internacionais (

Tabela 12) e as evidências identificadas na revisão sistemática realizada em 21 de junho de 2022.

Os estudos ACCTT-2 e COV-BARRIER avaliariam o uso diário de 4 mg por via oral (dois comprimidos de 2 mg) ou por sonda nasogástrica, durante 14 dias ou até a alta hospitalar.⁴²⁻⁴⁴ Os pacientes que apresentaram valores reduzidos para a taxa de filtração glomerular receberam 2 mg uma vez ao dia (ACCTT-2: menor que 60 mL/minuto; COV-BARRIER: 30 a 60 mL/minuto; RECOVERY: menor que 60 mL/minuto ou em uso de probenecida).^{42-44 46} No estudo ACCTT-2, todos os pacientes receberam rendesivir (200mg no dia 1, seguido de uma dose de manutenção de 100 mg nos dias 2 a 10; IV) em ambos os grupos do estudo.⁴²

Tendo em vista a heterogeneidade dos resultados encontrada nos subgrupos de pacientes de acordo com o uso de O₂ basal, foi realizada a meta-análise dos resultados, apresentados e discutidos em quatro subgrupos de pacientes que: não faziam uso de O₂, faziam uso de O₂ em baixo fluxo, em uso de VNI ou de O₂ alto fluxo e, por fim, em VMI ou ECMO. Cabe ressaltar que apenas os pacientes dos grupos que faziam uso de O₂ em baixo fluxo ou que estavam em uso de VNI ou alto fluxo de O₂ poderiam utilizar o baricitinibe, conforme a recomendação da Conitec, de modo que apenas para estes casos as recomendações foram discutidas R.⁴¹

Para os pacientes que faziam uso de O₂ em baixo fluxo, o uso de baricitinibe em comparação ao grupo controle teve resultados favoráveis apenas para o desfecho sobre tempo de recuperação (diferença média: -1,00 dia; IC 95% -1,71 a -0,29; Figura 10).⁴² Para os desfechos mortalidade, alta hospitalar e desfecho composto VMI ou óbito, não foram encontradas diferenças entre os grupos baricitinibe e controle (RR 0,78; IC 95% 0,51 a 1,19; Figura 11),^{42 43 46} RR 1,02; IC 95% 1,00 a 1,04; Figura 12),⁴⁶ VMIRR 0,95; IC 95% 0,83 a 1,10; Figura 13; respectivamente).⁴⁶

Nos casos de pacientes que estavam em uso de VNI ou alto fluxo, o uso de baricitinibe em comparação ao grupo controle teve resultados favoráveis para todos os desfechos considerados: mortalidade (RR 0,72; IC 95% 0,57 a 0,91; Figura 11),^{42 43 46} alta hospitalar (RR 1,11; IC 95% 1,04 a 1,18; Figura 12),⁴⁶ tempo de recuperação (diferença de média: -5,00 dias; IC 95% -9,47 a -0,53; Figura 10),⁴² desfecho composto VMI ou óbito (RR 0,81; IC 95% 0,71 a 0,93; Figura 10). Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 72

13).⁴⁶

Já os pacientes não contemplados pela recomendação da Conitec, quais sejam o grupo que estava em VMI ou ECMO, apresentaram resultados favoráveis ao baricitinibe em comparação ao grupo controle nos desfechos mortalidade (RR 0,77; IC 95% 0,60 a 0,98; Figura 11)^{42 44 46} e tempo até a alta hospitalar (diferença de média: -2,40; IC 95% -4,63 a -0,17; Figura 14).⁴³ Por outro lado, o uso de baricitinibe não foi associado a benefícios no desfecho alta hospitalar (RR 1,09; IC 95% 0,74 a 1,62; Figura 12).⁴⁶ Já o grupo que não estava em uso de O₂ na avaliação basal não apresentou diferença entre o uso de baricitinibe e grupo controle entre todos os desfechos avaliados (Figura 10 - tempo de recuperação; Figura 11 - mortalidade; Figura 12 - alta hospitalar; Figura 13 - VMI ou óbito;).

Os desfechos eventos adversos gerais e graves foram avaliados na amostra geral. Para os eventos gerais, não foram encontradas diferenças entre os grupos baricitinibe e grupo controle (RR 0,93; IC 95% 0,85 a 1,02; Figura 15).⁴²⁻⁴⁴ Para eventos adversos graves, o grupo baricitinibe apresentou melhores resultados (RR 0,77; IC 95% 0,66 a 0,90; Figura 16).⁴²⁻⁴⁴

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que há benefício com o uso de baricitinibe no paciente hospitalizado com COVID-19 em uso de oxigênio de alto fluxo ou VNI. A evidência disponível sugere benefício incerto em pacientes sem necessidade de O₂ suplementar e que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo, devendo tocilizumabe ser priorizado. Essas recomendações estão em linha com as recomendações das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e para implementação:

Estudos mostram potencial benefício do uso de baricitinibe em pacientes em VMI ou ECMO, contudo o medicamento não aprovação regulatória para uso nessa população, não tendo sua incorporação avaliada pela CONITEC.

Na população em CNAF ou VNI pode-se se proceder com o uso de tocilizumabe ou baricitinibe, com os medicamentos possuindo efetividade semelhante. Não há indicação de uso de associação de baricitinibe e tocilizumabe.

Em pacientes com insuficiência renal, é necessário ajustar a dose conforme a estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG). A dose de baricitinibe recomendada em pacientes com eTFG entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² é de 2 mg, 1x/dia. Baricitinibe não é recomendado para uso em pacientes com eTFG estimada < 30 mL/min/1,73 m².

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Baricitinibe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave para a indicação COVID-19 e, portanto, não é recomendado para esses pacientes.

Evitar o início ou interromper o tratamento com baricitinibe em pacientes com uma contagem absoluta de linfócitos < 500 células/mm³.

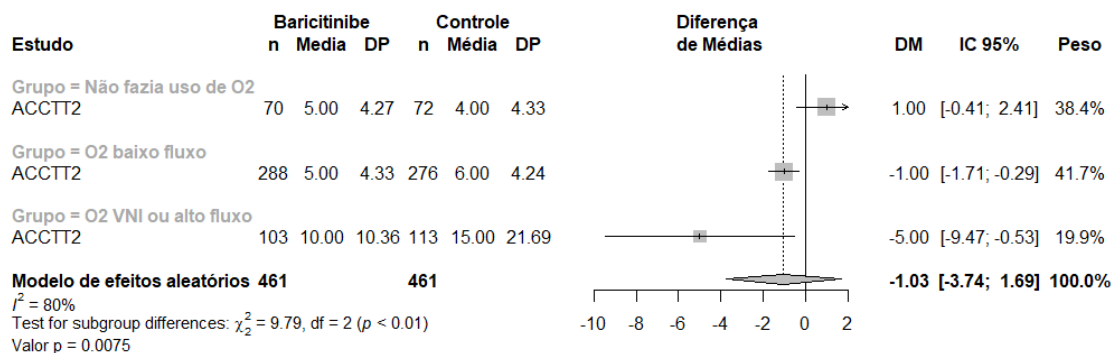
Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de baricitinibe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide.

Meta-análise (gráficos de floresta):

As Figuras 9 a 15 apresentam os gráficos de floresta elaborados para análises das evidências, sendo considerados os dados disponíveis para os subgrupos avaliados nos estudos originais, descritos anteriormente.

a. Tempo de recuperação

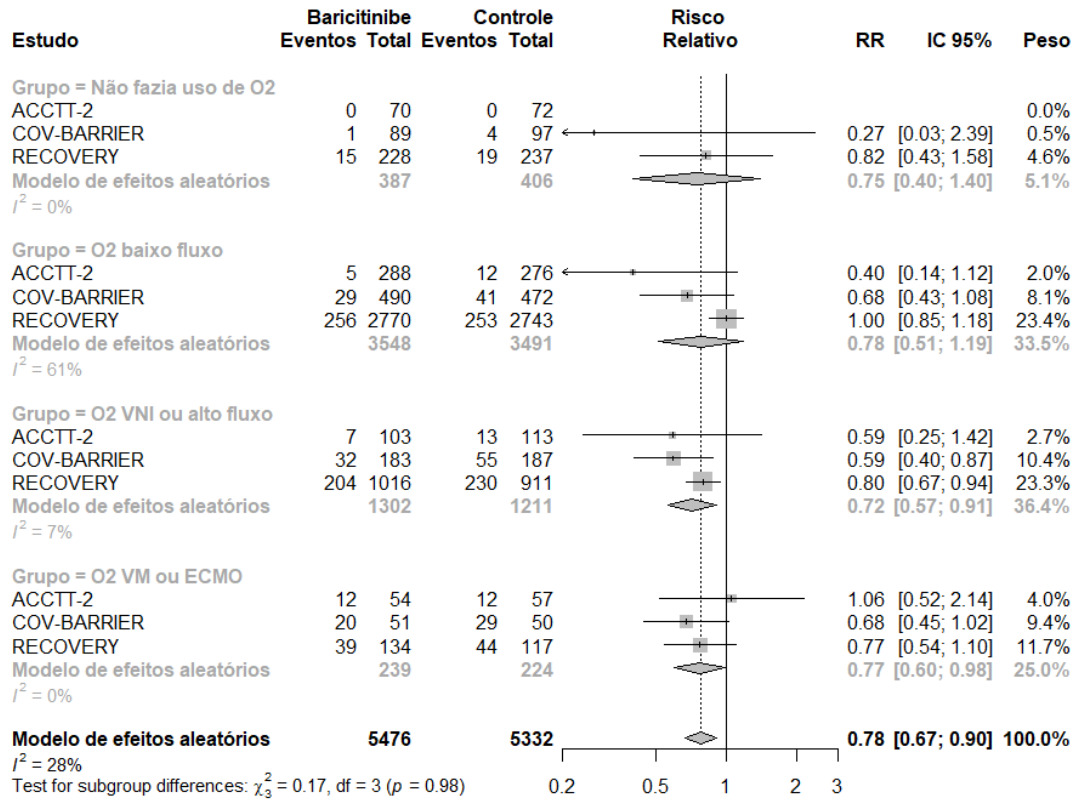
Figura 10. Meta-análise avaliando tempo de recuperação em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

b. Mortalidade

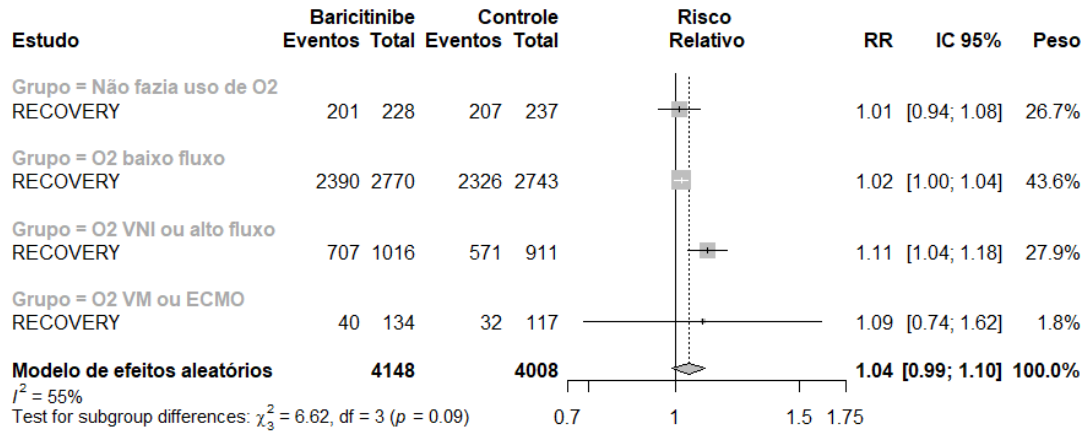
Figura 11. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

c. Alta hospitalar (28 dias)

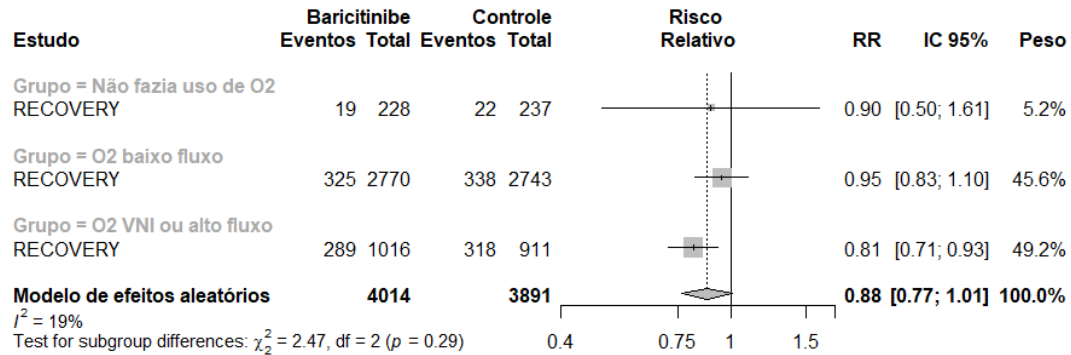
Figura 12. Meta-análise avaliando alta hospitalar em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

d. Ventilação mecânica ou óbito

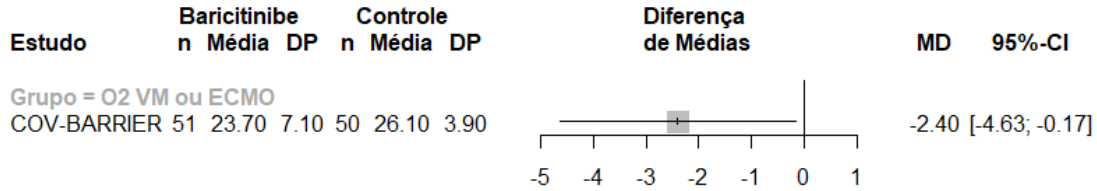
Figura 13. Meta-análise avaliando evolução para ventilação mecânica ou óbito em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

e. Tempo até a alta hospitalar

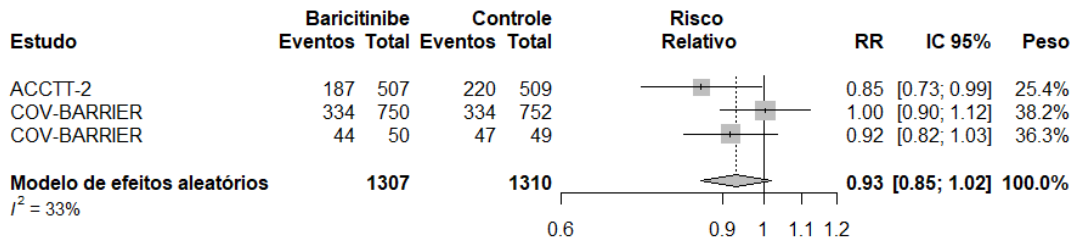
Figura 14. Meta-análise avaliando tempo até a alta em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

f. Eventos adversos gerais

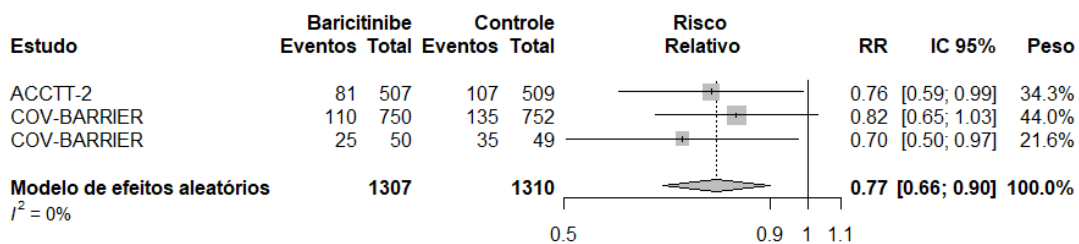
Figura 15. Meta-análise avaliando eventos adversos gerais em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

g. Eventos adversos graves

Figura 16. Meta-análise avaliando eventos adversos graves em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

Perfil de evidências:

Os perfis de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de baricitinibe estão apresentados na Tabela 13, Tabela 14, Tabela 15 e Tabela 16, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂.

Tabela 13: Perfil de evidências - Devemos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que não fazem uso de O₂?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe	
Mortalidade												
793 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	23/406 (5,7%)	16/387 (4,1%)	RR 0,75 (0,40 para 1,40)	57 por 1.000	14 menos por 1.000 (de 34 menos para 23 mais)	
Alta hospitalar (28 dias)												
465 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	206/237 (86,9%)	201/228 (88,2%)	RR 1,01 (0,95 para 1,09)	869 por 1.000	9 mais por 1.000 (de 43 menos para 78 mais)	
Tempo de recuperação												
142 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	72	70	-	A média de tempo de recuperação foi 4 dias	MD 1 dias mais alto (0,41 menor para 2,41 mais alto)	
Ventilação mecânica ou óbito												
465 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	22/237 (9,3%)	19/228 (8,3%)	RR 0,90 (0,50 para 1,61)	93 por 1.000	9 menos por 1.000 (de 46 menos para 57 mais)	

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto um risco no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

b. Tamanho amostral abaixo do ideal.

c. Total de eventos abaixo do tamanho ideal.

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336.

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. medRxiv disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar

Tabela 14: Perfil de evidências - Devemos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem de O₂ em baixo fluxo?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe	
Mortalidade												
7039 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	306/3491 (8,8%)	290/3548 (8,2%)	RR 0,78 (0,51 para 1,19)	88 por 1.000	19 menos por 1.000 (de 43 menos para 17 mais)	
Alta hospitalar (28 dias)												
5513 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	2326/2743 (84,%)	2390/2770 (86,3%)	RR 1,02 (1,00 para 1,04)	848 por 1.000	17 mais por 1.000 (de 0 para 34 mais)	
Tempo de recuperação												
564 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	276	288	-	A média tempo de recuperação foi 6 dias	MD 1 dias menor (1,71 menor para 0,29 menor)	
Ventilação mecânica ou óbito												
5513 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	338/2743 (12,2%)	325/2770 (11,7%)	RR 0,95 (0,83 para 1,10)	123 por 1.000	6 menos por 1.000 (de 21 menos para 12 mais)	

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto uma possibilidade de risco no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336.

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 80

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. medRxiv disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar

Tabela 15: Perfil de evidências - Devemos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O₂ em ventilação não invasiva ou alto fluxo?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe	
Mortalidade												
2513 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	298/1211 (24,6%)	243/1302 (18,7%)	RR 0,72 (0,57 para 0,91)	246 por 1.000	69 menos por 1.000 (de 106 menos para 22 menos)	
Alta												
1927 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	571/911 (62,7%)	707/1016 (69,6%)	RR 1,11 (1,04 para 1,18)	627 por 1.000	69 mais por 1.000 (de 25 mais para 113 mais)	
Tempo de recuperação												
216 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	113	103	-	A média tempo de recuperação foi 15 dias	MD 5 dias menor (9,47 menor para 0,53 menor)	
Ventilação mecânica ou óbito												
1927 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	318/911 (34,9%)	289/1016 (28,4%)	RR 0,83 (0,73 para 0,92)	349 por 1.000	59 menos por 1.000 (de 94 menos para 28 menos)	

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Tamanho da amostra abaixo do ideal.

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2022 Apr;10(4):327-336.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. medRxiv disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1407-1418.

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar

Tabela 16: Perfil de evidências - Devemos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O₂ em ventilação mecânica invasiva ou ECMO?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe	
Mortalidade												
463 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^{a,b}	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	85/224 (37,9%)	71/239 (29,7%)	RR 0,77 (0,60 para 0,98)	379 por 1.000	87 menos por 1.000 (de 152 menos para 8 menos)	
Alta hospitalar (28 dias)												
251 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	32/117 (27,4%)	40/134 (29,9%)	RR 1,09 (0,74 para 1,62)	274 por 1.000	25 mais por 1.000 (de 71 menos para 170 mais)	
Tempo até a alta												
101 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	50	51	-	A média tempo até a alta foi 26 dias	MD 2,4 dias menor (4,63 menor para 0,17 menor)	

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto uma possibilidade de um efeito trivial no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

b. Tamanho amostral abaixo do ideal.

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv* disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418 Fonte: elaboração própria.

Tabela 17: Perfil de evidências - Baricitinibe é seguro em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe	
Eventos adversos gerais												
2617 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	601/1310 (45,9%)	565/1307 (43,2%)	RR 0,93 (0,85 para 1,02)	459 por 1.000	32 menos por 1.000 (de 69 menos para 9 mais)	
Eventos adversos graves												
2617 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	216/1310 (16,5%)	277/1307 (21,2%)	RR 0,77 (0,66 para 0,90)	165 por 1.000	38 menos por 1.000 (de 56 menos para 16 menos)	

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Resultados avaliados na amostra geral, pois não estavam disponíveis dentro dos subgrupos na maioria dos estudos.

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv* disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418.

QUESTÃO 5. DEVEMOS UTILIZAR CASIRIVIMABE + IMDEVIMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 5.1

Durante a atualização, não foi possível emitir recomendação do uso da tecnologia em saúde devido à suspensão da autorização de uso emergencial do medicamento pela Anvisa.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes internacionais que avaliaram o uso hospitalar de casirivimabe + imdevimabe em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Por meio das referências da diretriz do *Australian Taskforce* foram identificados dois estudos que respondiam à questão de pesquisa.^{47 48} Adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed; em 21 de junho de 2022) e MedRxiv (em 21 de junho de 2022; Tabela 45), sem restrição de data e idioma. A busca da literatura retornou com 65 referências no Pubmed e 141 no MedRxiv, sendo incluídos os dois ECRs previamente identificados para a síntese de evidências.^{47 48} Foram localizadas evidências sobre os desfechos de mortalidade por todas as causas, alta hospitalar, duração da internação, progressão para VMI e eventos adversos (EA).

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes avaliadas foram revisitadas e foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:

Tabela 18. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de casirivimabe associado a imdevimabe no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Não avaliada.	Do not use casirivimab plus imdevimab in seropositive patients hospitalized with moderate to critical COVID-19 (strong recommendation, high certainty of evidence).	Adicionada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
IDSA	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022
Diretrizes Brasileiras	Não avaliada.	Sugerimos não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Do not offer a combination of casirivimab and imdevimab to people hospitalised because of COVID-19 who are known or suspected to have infection caused by an Omicron variant (or any other variant not susceptible to casirivimab and imdevimab) (strong recommendation, high certainty of evidence).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Não avaliada.	Only offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over hospitalised because of COVID-19 when: the infection is known to be caused by a variant susceptible to casirivimab and imdevimab, and the person has no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative) (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	
SCCM	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	Não avaliada.	Recommended for patients with severe or critical COVID-19: a conditional recommendation for casirivimab-imdevimab for patients with seronegative status, where rapid viral genotyping is available, and confirms infection with a susceptible SARS-CoV-2 variant.	Adicionada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
European Respiratory Society	Não avaliada.	The panel suggests to offer a combination of casirivimab and imdevimab to patients hospitalised with COVID-19 who have no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative) and infection with a susceptible variant (conditional recommendation, moderate quality of evidence).	Adicionada.
	Não avaliada.	The panel recommends NOT to offer monoclonal antibodies to patients hospitalised with COVID-19 who have detectable SARS-CoV-2 antibodies (seropositive) or where SARS-CoV-2 antibody status is unknown (strong recommendation, moderate quality of evidence).	Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar



Resumo das evidências:

A partir da revisão das diretrizes nacionais e internacionais (Tabela 18) e das referências resultantes da revisão sistemática, foram encontrados dois ECRs avaliando o uso de casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com diagnóstico ou suspeita de COVID-19.^{47 48}

Não houve diferença na mortalidade (RR 0,81; IC 95% 0,56 a 1,16; Figura 17),^{47 48} alta hospitalar (RR 1,03; IC 95% 0,99 a 1,07; Figura 18),^{47 48} uso de ventilação mecânica (RR 1,01; IC 95% 0,90 a 1,14; Figura 19)⁴⁷, eventos adversos graves (RR 0,85; IC 95% 0,71 a 1,03),⁴⁸ e em relação à duração da internação em pessoas tratadas com casirivimabe + imdevimabe em comparação ao grupo controle.^{47 48} O estudo RECOVERY 2022 apresentou uma mediana de 10 (IQR 6 a > 28) dias de internação no grupo tratado com casirivimabe + imdevimabe versus 10 (IQR 5 a > 28) no grupo controle.⁴⁷ Já o estudo Somersan-Karakaya et al., 2022 apresentou uma mediana de 4 (IQR 95% 2 a 9) dias de internação no grupo casirivimabe + imdevimabe versus uma mediana de 4 (IQR 3 a 11) no grupo controle.⁴⁸

Quando avaliados os pacientes hospitalizados com COVID-19 soropositivos (anticorpos detectáveis para SARS-CoV-2), não houve diferença na mortalidade (RR 1,05; IC 95% 0,91 a 1,21; Figura 17) e na alta hospitalar (RR 0,99; IC 95% 0,94 a 1,06; Figura 18).^{47 48} Já entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 soronegativos (nenhum anticorpo SARS-CoV-2 detectável), houve redução do risco de mortalidade (RR 0,79; IC 95% 0,71 a 0,89; Figura 17)^{47 48} e aumento da alta hospitalar (RR 1,11; IC 95% 1,06 a 1,16; Figura 18),^{47 48} porém não houve redução da necessidade de uso da ventilação mecânica (RR 0,87; IC 95% 0,73 a 1,05; Figura 19).⁴⁷ Ainda, quanto à duração da internação em comparação ao grupo tratamento padrão, o estudo RECOVERY 2022 apresentou uma mediana de 13 dias de internação (IQR 7 a > 28) no grupo intervenção versus 17 dias (IQR 7 a > 28) no grupo controle.⁴⁷

Justificativa para a recomendação:

Na população geral de pacientes hospitalizados os anticorpos monoclonais não reduzem eventos clínicos. Contudo dois estudos mostraram potencial benefício com casirivimabe+imdevimabe em análise de subgrupo avaliando pacientes soronegativos (sem anticorpos ou baixa titulação de anticorpos para COVID-19). Apesar desse potencial benefício, considerando a indisponibilidade de testagem para anticorpos no sistema único de saúde e o fato dos estudos terem sido desenvolvidos com variantes diferentes das atuais variantes em

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 89



circulação, o painel sugere contra o uso de rotina de anticorpos monoclonais em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

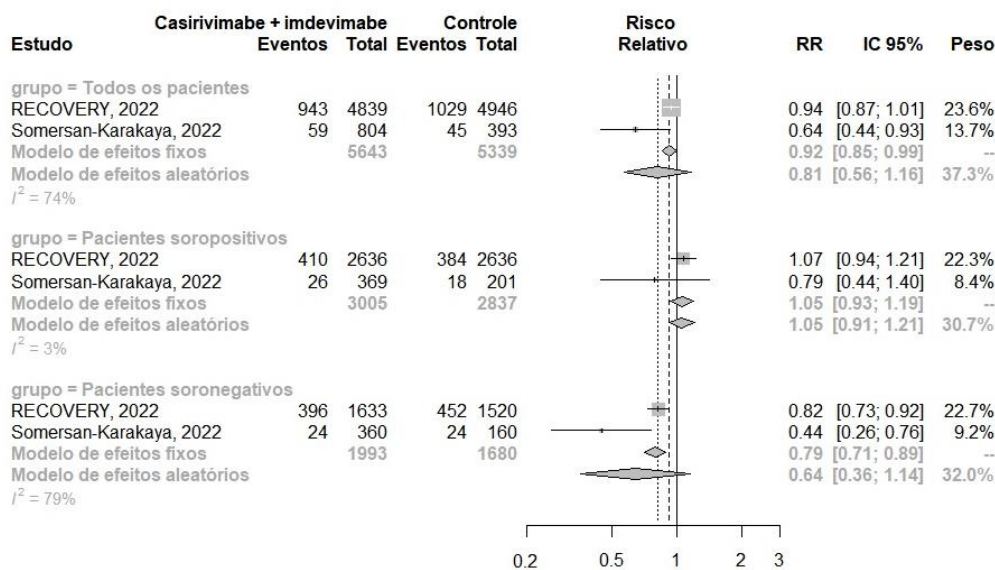
- Além do casirivimabe + imdevimabe, outros anticorpos monoclonais estão sendo estudados para o uso na COVID-19 (bamlanivimabe e etesevimabe), contudo não possuem benefício documentado nessa população e não possuem registro sanitário vigente no Brasil;
- A inclusão de pacientes hospitalizados em estudos clínicos avaliando esses medicamentos é estimulada.

Meta-análise (gráficos de floresta):

A seguir estão apresentados os gráficos de floresta elaborados para análises das evidências referente a pacientes que fizeram uso de casirivimabe + imdevimabe.

a. Mortalidade

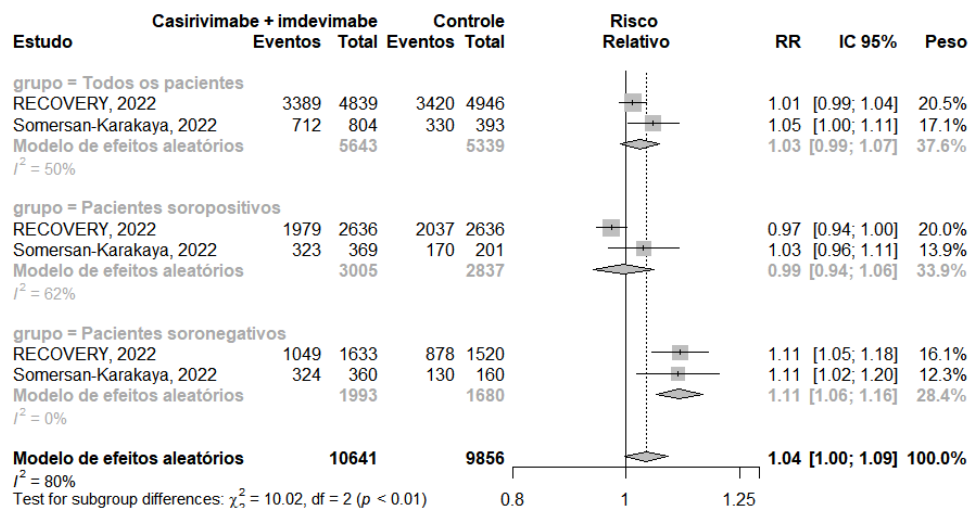
Figura 17. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de casirivimabe + imdevimabe em comparação ao controle, de acordo com a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2.



Fonte: elaboração própria.

Alta hospitalar

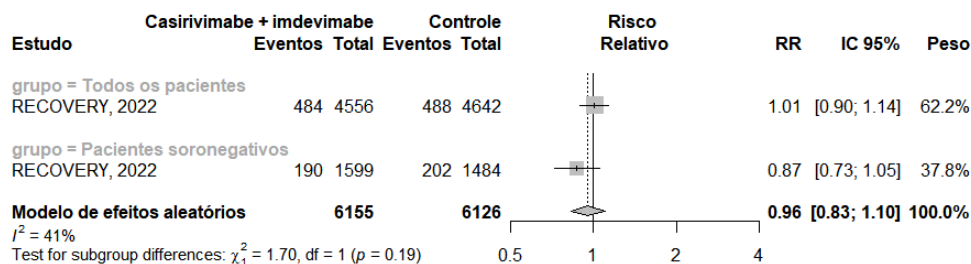
Figura 18. Meta-análise avaliando alta hospitalar em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de casirivimabe + imdevimabe em comparação ao controle, de acordo com a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2.



Fonte: elaboração própria.

b. Ventilação mecânica invasiva

Figura 19. Meta-análise avaliando ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de casirivimabe + imdevimabe em comparação ao controle, de acordo com a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2.



Fonte: elaboração própria.

Perfil de evidências:

Os perfis de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de casirivimabe + imdevimabe estão apresentados na Tabela 19 e Tabela 20, organizados de acordo com presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2.

Tabela 19: Perfil de evidências - Devemos utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 soropositivos?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com grupo controle	Com casirivimabe +imdevimabe		Risco com grupo controle	Diferença de risco com casirivimabe +imdevimabe
Mortalidade por todas as causas - dentro de 28 dias do início do tratamento											
5842 (2 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	402/2837 (14,2%)	436/3005 (14,5%)	RR 1,05 (0,91 para 1,21)	142 por 1.000	7 mais por 1.000 (de 13 menos para 30 mais)
Alta hospitalar - dentro de 28 dias do início do tratamento											
5842 (2 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	2207/2837 (77,8%)	2302/3005 (76,6%)	RR 0,99 (0,94 para 1,06)	778 por 1.000	8 menos por 1.000 (de 47 menos para 47 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Potencial risco de viés em função do cegamento no estudo RECOVERY 2022, entretanto, não foi reduzida a confiança na evidência por se considerar um estudo de plataforma comparando vários tratamentos possíveis com os cuidados habituais.

Referências:

RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):665-676. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00163-5. PMID: 35151397

Selin Somersan-Karakaya et al. Casirivimab and imdevimab for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 medRxiv 2021.11.05.21265656. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.05.21265656>

Fonte: elaboração própria.

Tabela 20: Perfil de evidências - Devemos utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 soronegativos?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com grupo controle	Com casirivimabe + imdevimabe		Risco com grupo controle	Diferença de risco com casirivimabe + imdevimabe	
Mortalidade por todas as causas - dentro de 28 dias do início do tratamento												
3673 (2 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	476/1680 (28,3%)	420/1993 (21,1%)	RR 0,79 (0,71 para 0,89)	283 por 1.000	59 menos por 1.000 (de 82 menos para 31 menos)	
Alta hospitalar - dentro de 28 dias do início do tratamento												
3673 (2 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	1008/1680 (60,0%)	1373/1993 (68,9%)	RR 1,11 (1,06 para 1,16)	600 por 1.000	66 mais por 1.000 (de 36 mais para 96 mais)	
Ventilação mecânica invasiva - dentro de 28 dias do início do tratamento												
3083 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	202/1484 (13,6%)	190/1599 (11,9%)	RR 0,87 (0,73 para 1,05)	136 por 1.000	18 menos por 1.000 (de 37 menos para 7 mais)	
Duração da internação (avaliado com: dias)												
3153 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	O estudo RECOVERY 2022 apresentou uma mediana de 13 dias (IQR 7 a > 28) no grupo intervenção versus 17 dias (IQR 7 a > 28) no grupo controle.					

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Potencial risco de viés em função do cegamento no estudo RECOVERY 2022, entretanto, não foi reduzida a confiança na evidência por se considerar um estudo de plataforma comparando vários tratamentos possíveis com os cuidados habituais.

b. Apenas dados de um estudo, intervalos de confiança amplos.

Referências:

RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):665-676.



doi: 10.1016/S0140-6736(22)00163-5. PMID: 35151397

Selin Somersan-Karakaya et al. Casirivimab and imdevimab for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 medRxiv 2021.11.05.21265656. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.05.21265656>

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar

QUESTÃO 6. DEVEMOS UTILIZAR CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 6.1 – Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:

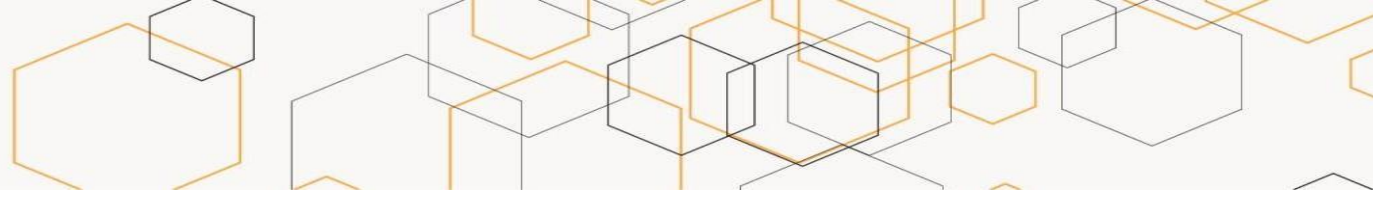
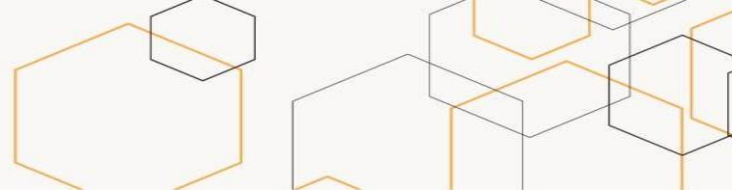


Tabela 21. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Do not use hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, high certainty of evidence).	Do not use hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, high certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine plus azithromycin (strong recommendation, low certainty of evidence).	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine plus azithromycin (strong recommendation, low certainty of evidence).	
Diretrizes Brasileiras	Sugere não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina (CQ) de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).	Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend against using hydroxychloroquine (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend against using hydroxychloroquine (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	We recommend against administering hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19 (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	We recommend against administering hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19 (strong recommendation, low to moderate certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 21 de abril de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
NIH	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine and/or azithromycin for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI).	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine and/or azithromycin for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	The panel recommends not to offer hydroxychloroquine to patients with COVID-19 infection (strong recommendation, moderate evidence).	The panel recommends not to offer hydroxychloroquine to patients with COVID-19 including hospitalized patients and outpatients (strong recommendation, moderate evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	The panel suggests not to offer hydroxychloroquine and azithromycin for hospitalised patients with COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality of evidence).	The panel recommends not to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, moderate quality of evidence).	
EULAR	Hydroxychloroquine should be avoided for treating any stage of SARS-CoV-2 infection since it does not provide any additional benefit to the standard of care, and could worsen the prognosis in more severe patients particularly if coprescribed with azithromycin (LoE 2).	Hydroxychloroquine should be avoided for treating any stage of SARS-CoV-2 infection since it does not provide any additional benefit to the standard of care, and could worsen the prognosis in more severe patients particularly if coprescribed with azithromycin (LoE 2).	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.



Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 23 de dezembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 22, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

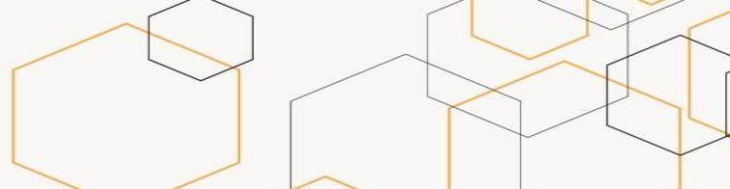
Cinco ensaios clínicos randomizados apresentaram tendência de mortalidade em pacientes tratados com HCQ em comparação aos que não fizeram uso do medicamento (RR 1,08; IC 95% 0,99 a 1,19).^{37 49 50}

Um ensaio clínico randomizado identificou que pacientes tratados com HCQ apresentaram mediana de tempo de internação maior em comparação com pacientes não tratados (mediana de 16 dias vs. 13 dias) e menor probabilidade de receberem alta com vida no 28º dia do estudo (RR 0,92; IC 95% 0,85 a 0,99).⁴⁹

Em relação a segurança, considerando o conjunto de evidências, o tratamento com HCQ pode aumentar o risco de efeitos adversos (RR 2,36; IC 95% 1,49 a 3,75) e de efeitos adversos graves (OR ajustado 1,26; IC 95% 0,56 a 2,84).^{37 51-53} Um ECR e dois estudos não randomizados demonstraram aumento do risco de prolongamento do intervalo QT nos pacientes tratados com hidroxiclороquina em comparação aos pacientes não tratados (RR 8,47; IC 95% 1,14 a 63,03] e RR 2,89; IC 95% 1,62 a 5,16).^{35 37 54} Por fim, um estudo observou percentual maior de pacientes que tiveram arritmias no grupo que fez uso de HCQ em comparação ao grupo de pacientes que não utilizou o medicamento (16% vs. 10%; RR 1,56; IC 95% 0,97 a 2,50).³⁵

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de hidroxiclороquina ou cloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19.^{33-35 37-40} O medicamento não foi recomendado por nenhuma das diretrizes identificadas.



Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- A cloroquina e a hidroxicloroquina não devem ser utilizadas, independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras);
- Pacientes que vêm em uso de cloroquina ou hidroxicloroquina devido a outras condições de saúde (ex. doenças reumatológicas, malária) devem manter o seu uso.

Perfil de evidências:

A tabela perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de cloroquina ou hidroxicloroquina está apresentado na Tabela 22.

Versão preliminar

Tabela 22: Perfil de evidências - Devemos utilizar cloroquina ou hidroxiclороquina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
№ de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com hidroxiclороquina		Risco com controle	Diferença de risco com hidroxiclороquina
Mortalidade (seguimento: variação 22 dias para 49 dias)											
7508 (5 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave ^b	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	908/4532 (20,0%)	561/2976 (18,9%)	RR 1,08 (0,99 para 1,19)	200 por 1.000	16 mais por 1.000 (de 2 menos para 38 mais)
Estado clínico (avaliado com: Escala de 7 pontos; mais alto significa piora da gravidade)											
332 (1 ECR)	grave ^d	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	173	159	-	A média estado clínico foi 0	DM 1.21 mais alto (0.69 mais alto para 2.11 mais alto)
Progressão para ventilação mecânica invasiva											
5609 (2 ECRs)	grave ^f	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	281/3447 (8,2%)	193/2162 (8,9%)	RR 1,10 (0,92 para 1,31)	82 por 1.000	8 mais por 1.000 (de 7 menos para 25 mais)
Arritmias											
492 (1 estudo observacional)	muito grave ^g	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	23/221 (10,4%)	44/271 (16,2%)	RR 1,56 (0,97 para 2,50)	104 por 1.000	58 mais por 1.000 (de 3 menos para 156 mais)
Eventos adversos											
491 (4 ECRs)	grave ^h	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	18/176 (10,2%)	94/315 (29,8%)	RR 2,36 (1,49 para 3,75)	102 por 1.000	139 mais por 1.000 (de 50 mais para 281 mais)

Eventos adversos graves (avaliado com: evento médico adverso que leva à morte, uma experiência com risco de vida, prolongamento da hospitalização ou deficiência ou incapacidade persistente ou significativa)

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
No de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com hidroxicloroquina		Risco com controle	Diferença de risco com hidroxicloroquina
479 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	11/237 (4,6%)	14/242 (5,8%)	OR 1,26 (0,56 para 2,84)	46 por 1.000	11 mais por 1.000 (de 20 menos para 75 mais)
Prolongamento QT (ECR)											
147 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^f	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/58 (1,7%)	13/89 (14,6%)	RR 8,47 (1,14 para 63,03)	17 por 1.000	129 mais por 1.000 (de 2 mais para 1.000 mais)
Prolongamento QT (EC não randomizado)											
666 (2 estudos observacionais)	muito grave ^{g,i}	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	13/311 (4,2%)	46/355 (13,0%)	RR 2,89 (1,62 para 5,16)	42 por 1.000	79 mais por 1.000 (de 26 mais para 174 mais)

DM: diferença da média; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances; RR: risco relativo.

- Cointervenções foram fornecidas aos pacientes em ambos os estudos, mas equilibradas entre os braços.
- Cavalcanti 2020 exclui pessoas que recebem oxigênio suplementar a uma taxa de mais de 4 litros por minuto.
- O IC 95% não pode excluir o potencial risco ou benefício.
- Cavalcanti foi um ensaio clínico aberto.
- O IC 95% inclui o potencial risco e benefício. Poucos eventos sugerem o potencial fragilidade na estimativa.
- Poucos eventos sugerem potencial fragilidade na estimativa.
- Preocupações com confusão não avaliada e residual. Múltiplas cointervenções recebidas entre os braços.
- Não relataram sobre cegamento (incluindo comitê de adjudicação de resultados), geração de sequência ou ocultação de alocação; Chen J 2020: todos os pacientes receberam alfa interferon nebulizado, 80% vs. 67,7% dos indivíduos receberam Abidiol no braço da hidroxicloroquina vs. placebo, respectivamente. Dois indivíduos no braço de controle receberam lopinavir+ritonavir
- Mahevas 2020 não relata eventos adversos no braço de comparação

Referências:

1. Recovery Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. N Engl J Med 2020; 383(21): 2030-40.
2. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate COVID-19. N Engl J Med 2020.
3. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med 2020.
4. Self WH, Semler MW, Leither L, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA 2020
5. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients Open Forum Infect Dis 2020
6. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. Jama 2020.
7. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) 2020; 49(2): 215-9.



8. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.
9. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369.
10. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. MedRxiv 2020. Fonte: adaptada da IDSA.⁵

Versão preliminar



QUESTÃO 7. DEVEMOS UTILIZAR COLCHICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 7.1 – Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:

Versão preliminar

Tabela 23. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de colchicina no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	The Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce recommends against the use of colchicine for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval. (Research recommendation) (strong recommendation, very low certainty of evidence).	Do not use colchicine for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, high certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
Diretrizes brasileira	Não avaliada.	Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
IDSA	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
NICE	Não avaliada.	Do not use colchicine to treat COVID-19 (hospital setting) (Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SSC	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
			Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	The Panel recommends against the use of colchicine in hospitalized patients, except in a clinical trial (AIII).	Panel continues to recommend against the use of colchicine for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 (AI - strong).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	The panel suggests NOT to offer colchicine for hospitalised patients with COVID-19 (conditional recommendation, very low quality of evidence).	The panel recommends not to offer colchicine for hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, very low quality of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022
EULAR	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	In COVID-19, there is no robust evidence to support the use of low-dose colchicine at any disease stage (LoE 2).	Adicionada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pela ERS, publicada em abril de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Tabela 23). O perfil de evidências está apresentado na Tabela 24, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Um ECR encontrou menor risco de deterioração, porém foi baseado em um pequeno número de eventos e, portanto, é de natureza incerta.⁵⁵ Outros desfechos importantes, como admissão à UTI (OR 1,06; IC 95% 0,06 a 18,45) e mortalidade (RR 0,66; IC 95% 0,42 a 1,85) não foram significativamente reduzidos com a terapia.⁵⁵⁻⁵⁷ O estudo RECOVERY randomizou pacientes hospitalizados com COVID-19 para receber colchicina ou cuidado usual. Em comunicado de imprensa, com resultados de 11.162 não houve diferença significativa no desfecho primário de mortalidade em 28 dias entre os braços. Houve 2.178 mortes, sendo 20% no braço da colchicina e 19% no braço de tratamento convencional (RR 1,02; IC 95% 0,94 a 1,11]; $p = 0,63$), sendo o estudo precocemente interrompido por futilidade.⁵⁶

Além disso, um aumento significativo nos eventos adversos (principalmente diarreia) foi observado com a administração de colchicina (OR 3,96; IC 95% 1,72 a 9,12).^{55 57}

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, a colchicina não é efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa forma não sendo recomendado.^{55 56 58}

Perfil de evidências:

A tabela perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de colchicina está apresentado na Tabela 24.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 24: Perfil de evidências - Devemos utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Ne de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com colchicina		Risco com controle	Diferença de risco com colchicina
Deterioração (definido como piora de 2 pontos na escala ordinal da OMS)											
105 (1 ECR)	grave ^{a,b,c}	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	7/50 (14,0%)	1/55 (1,8%)	OR 0,11 (0,01 para 0,96)	140 por 1.000	122 menos por 1.000 (de 138 menos para 5 menos)
Mortalidade											
140 (3 ECRs)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1196/5816 (0,6%)	1174/5701 (0,6%)	RR 0,66 (0,24 para 1,85)	206 por 1.000	70 menos por 1.000 (de 156 menos para 175 mais)
Admissão em UTI											
35 (1 ECR)	grave ^b	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/18 (5,6%)	1/17 (5,9%)	OR 1,06 (0,06 para 18,45)	56 por 1.000	3 mais por 1.000 (de 52 menos para 465 mais)
Eventos adversos – diarreia											
140 (2 ECRs)	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	10/68 (14,7%)	29/72 (40,3%)	OR 3,96 (1,72 para 9,12)	147 por 1.000	259 mais por 1.000 (de 82 mais para 464 mais)

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances.

a. Um único centro, estudo aberto, relato subótimo de desfechos

b. Relato subótimo de desfecho, um estudo possuía múltiplos desfechos principais sem controle para múltiplas comparações estatísticas

c. IC de 95% amplo, que inclui tanto benefício como malefício.

Referências:

1. Devereaux S, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalised with Coronavirus Disease 2019 The GRECCO-19 Randomised Clinical

Trial. JAMA Network Open. 2020;3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136

2. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. RMD Open 2021; 7:e001455. doi:10.1136/rmdopen-2020-001455

3. Horby PW, Campbell M, Spata E, et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.18.21257267>

Fonte: adaptada da ERS.⁵⁹

Versão preliminar

QUESTÃO 8. DEVEMOS UTILIZAR CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 8.1 – Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg IV ou via oral, 1x ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Recomendação 8.2 – Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes avaliadas foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:


Tabela 25. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de corticosteroides no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Use of dexamethasone 6 mg daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in adults with COVID-19 who are receiving oxygen (including mechanically ventilated patients) (recommendation, moderate level of evidence).	Use intravenous or oral dexamethasone for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in adults with COVID-19 who require oxygen (including mechanically ventilated patients) (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
	Do not routinely use dexamethasone (or other corticosteroids) to treat COVID-19 in adults who do not require oxygen (conditional recommendation, low certainty of evidence).	Do not routinely use dexamethasone (or other systemic corticosteroid) to treat COVID-19 in adults who do not require oxygen (conditional recommendation, low certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	Among hospitalized patients with severe, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	Among hospitalized patients with severe, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	Among hospitalized critically ill patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone (strong recommendation, moderate level of evidence).	Among hospitalized critically ill patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	
	Among hospitalized patients with non-severe COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids (conditional recommendation, low certainty of evidence).	Among hospitalized patients with non-severe COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids (conditional recommendation, low certainty of evidence).	
Diretrizes Brasileiras	Sugere não utilizar glicocorticosteroides de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).	Recomendamos o uso de dexametasona 6mg por via intravenosa (IV) ou via oral (VO), uma vez ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
		oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).	
NICE	Offer dexamethasone, or either hydrocortisone or prednisolone when dexamethasone cannot be used or is unavailable, to people with COVID-19 who: need supplemental oxygen to meet their prescribed oxygen saturation levels or; have a level of hypoxia that needs supplemental oxygen but who are unable to have or tolerate it (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	Offer dexamethasone, or either hydrocortisone or prednisolone when dexamethasone cannot be used or is unavailable, to people with COVID-19 who: need supplemental oxygen to meet their prescribed oxygen saturation levels, or; have a level of hypoxia that needs supplemental oxygen but who are unable to have or tolerate it (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Do not routinely use corticosteroids to treat COVID-19 in people who do not need supplemental oxygen, unless there is another medical indication to do so (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	Do not use corticosteroids to treat COVID-19 in people who do not need supplemental oxygen (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend using a short course of systemic corticosteroids over not using corticosteroids (strong recommendation, moderate-quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend using a short course of systemic corticosteroids over not using corticosteroids (strong recommendation, moderate-quality evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
	For adults with severe or critical COVID-19 who are considered for systemic corticosteroids, we suggest using dexamethasone over other corticosteroids (weak recommendation, very low-quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19 who are considered for systemic corticosteroids, we suggest using dexamethasone over other corticosteroids (weak recommendation, very low-quality evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	For patients with severe or critical COVID-19-infection we recommend systemic corticosteroids rather than no corticosteroids (strong recommendation, low certainty of evidence).	For patients with severe or critical COVID-19-infection We recommend treatment with systemic corticosteroids (strong recommendation for, low to moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
	For patients with non-severe COVID-19 infection (absence of criteria for severe or critical infection) we suggest not to use corticosteroids (conditional recommendation, low certainty of evidence).	For patients with non-severe COVID-19 infection We suggest not to use systemic corticosteroids (conditional recommendation, low to moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Patients who are hospitalized with moderate COVID-19 but who do not require supplemental oxygen, the Panel recommends against the use of dexamethasone or other corticosteroids (AIIa). Patients who are receiving dexamethasone or another corticosteroid for other indications should continue therapy for their underlying condition as directed by their health care provider.	Patients who do not require supplemental oxygen, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of dexamethasone (AIIa) or other corticosteroids (AIII) for the treatment of COVID-19. Patients with COVID-19 who are receiving dexamethasone or another corticosteroid for an underlying condition should continue this therapy as directed by their health care provider.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	For hospitalized patients with COVID-19 who require supplemental oxygen but who do not require oxygen delivery through a high-flow device, noninvasive ventilation, invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation, the Panel recommends one of the following options for these patients: Remdesivir (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (BIIa); Dexamethasone plus remdesivir (e.g., for patients who require increasing amounts of oxygen) (BIII); or Dexamethasone (e.g., when combination therapy with remdesivir cannot be used or is not available) (BI).	The Panel recommends using 1 of the following options for hospitalized patients who require supplemental oxygen: Remdesivir (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (BIIa); Dexamethasone plus remdesivir (BIIb); Dexamethasone (BI).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.
	For hospitalized patients who require oxygen delivery through a high-flow device or noninvasive ventilation, dexamethasone should be used (AI).	The Panel recommends using 1 of the following options for hospitalized patients who require oxygen through a high-flow device or NIV: Dexamethasone (AI); Dexamethasone plus remdesivir (BIIb); for patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add either, tocilizumab (BIIa) or baricitinib (BIIa) to one of the options above.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.
	For hospitalized patients who require invasive mechanical ventilation or ECMO, dexamethasone should be used (AI).	The Panel recommends using dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19 who require mechanical ventilation or ECMO (AI).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
	For adults with COVID-19 and refractory septic shock who are not receiving corticosteroids to treat their COVID-19, the NIH Panel recommends using low-dose corticosteroid therapy (“shock- reversal”) over no corticosteroid therapy (BIIa).	For adult patients with refractory septic shock who have completed a course of corticosteroids to treat COVID-19, the Panel recommends using low-dose corticosteroid therapy (“shock-reversal”) over no corticosteroid therapy (BIIa).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.
	Não avaliada.	For patients with COVID-19 who require supplemental oxygen and hospital admission may need to be discharged from the ED due to scarce resources (e.g., in cases where hospital beds or staff are not available). For these patients, the Panel recommends using dexamethasone 6 mg PO once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use should not exceed 10 days) with careful monitoring for adverse events (BIII).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.
European Respiratory Society	The panel recommends offering treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 infection requiring oxygen, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	The panel recommends to offer treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation. (Strong recommendation, moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	The panel recommends NOT to offer corticosteroids to patients with COVID-19 infection requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen or ventilatory support (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	The panel recommends not to offer treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen or ventilatory support (strong recommendation, moderate quality of evidence).	
EULAR	In patients with COVID-19 requiring supplemental oxygen, non-invasive or mechanical ventilation, systemic glucocorticoids should be used since they can decrease mortality; most evidence concerns the use of dexamethasone (LoE 2/3)	In patients with COVID-19 requiring supplemental oxygen, non-invasive or mechanical ventilation, systemic glucocorticoids should be used since they can decrease mortality; most evidence concerns the use of dexamethasone (LoE 2/3). In patients with COVID-19 requiring supplemental oxygen, non-invasive or mechanical ventilation combination of glucocorticoids and tocilizumab should be considered since it reduces disease progression and mortality (LoE 2). More data are needed to fully appreciate the effect of other IL-6R inhibitors (LoE 2/3).	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
		In patients with COVID-19 requiring oxygen therapy, non-invasive ventilation or high-flow oxygen, the combination of glucocorticoids and baricitinib or tofacitinib could be considered since it might decrease disease progression and mortality (LoE 2).	

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar



Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, manteve-se as evidências apresentadas pelo IDSA, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Tabela 25). Os perfis de evidências estão apresentados nas Tabela 27, Tabela 28 e Tabela 29, correspondendo a pacientes com doença crítica (uso de ventilação mecânica invasiva), pacientes com doença grave (em uso de O₂ suplementar, mas não utilizando ventilação mecânica) e pacientes hospitalizados sem uso de O₂ suplementar.

Em pacientes críticos (em uso de ventilação mecânica), sete estudos foram identificados, mostrando importante redução na mortalidade (OR 0,66 [IC95% 0,54 a 0,82]). A maioria dos pacientes avaliados foram procedentes do estudo RECOVERY, o qual avaliou 1007 pacientes em ventilação mecânica, randomizados para o uso de dexametasona na dose de 6 mg/dia, por 10 dias, ou para o grupo controle, sendo observado redução relativa de risco de 36% com o uso de corticosteroides (mortalidade 29.3% vs. 41.4%; RR 0,64; IC 95% 0,51 a 0,81).⁶⁰ Demais estudos clínicos seguem resultados semelhantes.^{61 62}

O RECOVERY também identificou redução de mortalidade em pacientes em uso de O₂ suplementar, que não estavam em uso ventilação mecânica (mortalidade 23,3% vs. 26.2%; RR 0,82; IC 95% 0,72 a 0,94). Contudo, em pacientes hospitalizados sem necessidade de O₂ suplementar, os pacientes em uso de corticosteroides tiveram piores resultados do que aqueles do grupo controle (mortalidade 17,8% vs. 14,0%; RR 1,19; IC 95% 0,92 a 1,19).⁶⁰

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que há importante benefício com o uso de corticosteroides no paciente hospitalizado com COVID-19 em uso de oxigênio.^{60 62} Associado ao benefício comprovado, com elevado grau de certeza, o medicamento é bem tolerado, altamente disponível e de baixo custo, o que leva a uma recomendação forte a favor do seu uso nessa população. A evidência disponível sugere ausência de benefício em pacientes sem necessidade de O₂ suplementar. Essas recomendações estão em linha com as recomendações das diretrizes

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

identificadas.

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Se não houver dexametasona disponível, sugerimos os seguintes corticosteroides:
 - Primeira alternativa: Succinato sódico de Hidrocortisona, 50mg IV, de 6/6hs;
 - Segunda alternativa: Succinato sódico de Metilprednisolona 40mg IV, 1x/dia;
 - Outros corticosteroides podem ser utilizados, em doses equivalentes, como prednisona 40mg 1x/dia VO (Tabela 26).
- Não utilizar corticosteroides em pacientes que não demandam oxigênio suplementar;
- O uso de corticosteroides conforme preconizado (baixas doses, limitado a 10 dias) pode ser interrompido abruptamente, não sendo necessária retirada gradual;
- Não há necessidade de continuar o tratamento após alta;
- Corticosteroide oral deve ser utilizado apenas em pacientes com via enteral pérvia, podendo ser administrado junto à alimentação. Não havendo certeza de adequabilidade da VO (por exemplo, paciente crítico), preferir a via IV sempre que possível;
- Há incertezas sobre a dose ótima no paciente em ventilação mecânica, podendo ser utilizadas doses maiores, limitadas a 20 mg/dia de dexametasona ou 100 mg/dia de succinato sódico de metilprednisolona;
- Não há evidência de benefício para uso de pulsoterapia com corticosteroides no paciente com COVID-19. Não se conhece os efeitos da imunossupressão na evolução da doença, e espera-se aumento do risco de infecções associadas;
- Pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides (por exemplo: asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbadas, uso prévio devido a doenças reumatológicas, maturação pulmonar em gestantes), devem fazê-lo de acordo com indicação clínica;
- Não é possível fazer recomendação quanto à substituição ou não de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

dexametasona por succinato sódico de hidrocortisona no paciente com COVID-19 e choque séptico, com as duas alternativas sendo válidas nas doses estabelecidas, contudo, ambos não devem ser utilizados concomitantemente.

Tabela 26: Comparação de glicocorticoides sistêmicos.

Corticosteroides	Doses equivalentes (mg)	Atividade anti-inflamatória (em relação a succinato sódico de hidrocortisona)*	Duração do efeito (horas)
Duração curta			
Hidrocortisona (cortisol)	20	1	8 a 12
Acetato de cortisona	25	0,8	8 a 12
Duração intermediária			
Prednisona	5	4	12 a 36
Prednisolona	5	4	12 a 36
Metilprednisolona	4	5	12 a 36
Duração longa			
Dexametasona	0,75	30	36 a 72
Betametasona	0,6	30	36 a 72

* A dose anti-inflamatória equivalente apresentada é referente a administração oral (VO) ou intravenosa (IV). Potência relativa a administrações intra-articular ou intramuscular podem variar consideravelmente. Fonte: Adaptada de Furst DE & Saag KG. Glucocorticoid withdrawal (UpToDate), 2021.⁶³

Perfil de evidências:

As tabelas perfis de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de corticosteroides está apresentado nas Tabela 27, Tabela 28 e Tabela 29.

Tabela 27: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes críticos hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com corticosteroides		Risco com controle	Diferença de risco com corticosteroides
Mortalidade (seguimento: 28 dias)											
1844 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	485/1095 (44,3%)	280/749 (37,4%)	OR 0,66 (0,54 para 0,82)	443 por 1.000	99 menos por 1.000 (de 143 menos para 48 menos)
Alta hospitalar (seguimento: 28 dias)											
6425 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	2639/4321 (61,1%)	1360/2104 (64,6%)	RR 1,11 (1,04 para 1,19)	611 por 1.000	67 mais por 1.000 (de 24 mais para 116 mais)
Eventos adversos graves											
696 (6 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Seis estudos reportaram 64 eventos entre 354 pacientes randomizados para o grupo corticosteroides e 801 eventos entre 342 pacientes randomizados para o grupo controle (Stem 2020).				

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances.

a. Análise ajustada para idade basal

b. Evidência indireta devido a diferentes sistemas de saúde (alocação de recursos de terapia intensiva em um estudo não cego). Evidência indireta para outros corticosteroides.

c. Intervalo de confiança inclui potencial risco e benefício. Ainda, poucos eventos relatados não atendem ao tamanho ótimo da informação e sugerem fragilidade na estimativa.

Referências:

1. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2020.

2. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

Tabela 28: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes graves hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com corticosteroides		Risco com controle	Diferença de risco com corticosteroides
Mortalidade (seguimento: 28 dias)											
6425 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	1065/4321 (24,6%)	454/2104 (21,6%)	RR 0,83 (0,74 para 0,92)	246 por 1.000	42 menos por 1.000 (de 64 menos para 20 menos)
Alta hospitalar (seguimento: 28 dias)											
6425 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	2639/4321 (61,1%)	1360/2104 (64,6%)	RR 1,11 (1,04 para 1,19)	611 por 1.000	67 mais por 1.000 (de 24 mais para 116 mais)
Eventos adversos											
							Pacientes que receberam um curto período de corticosteroides apresentaram hiperglicemia, eventos adversos neurológicos (ex. agitação/confusão), supressão adrenal, e risco de infecção (Salton 2020; Henzen 2000; Siemienuk 2015).				

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Análise ajustada para idade basal.

b. Evidência indireta devido a diferentes sistemas de saúde (alocação de recursos de terapia intensiva em um estudo não cego). Evidência indireta para outros corticosteroides.

Referências:

1. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273. 2020.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

Tabela 29: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19, que não fazem uso de O₂ suplementar?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com corticosteroides		Risco com controle	Diferença de risco com corticosteroides
Mortalidade (seguimento: 28 dias)											
1535 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	137/1034 (13,2%)	85/501 (17,0%)	RR 1,22 (0,93 para 1,61)	132 por 1.000	29 mais por 1.000 (de 9 menos para 81 mais)
Alta hospitalar (seguimento: 28 dias)											
1535 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	791/1034 (76,5%)	366/501 (73,1%)	RR 0,99 (0,87 para 1,12)	765 por 1.000	8 menos por 1.000 (de 99 menos para 92 mais)
Eventos adversos											
							Pacientes que receberam um curto período de corticosteroides apresentaram hiperglicemia, eventos adversos neurológicos (ex. agitação/confusão), supressão adrenal, e risco de infecção (Salton 2020; Henzen 2000; Siemieniuk 2015).				

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Risco de viés devido efeito de subgrupo entre os pacientes que não receberam oxigênio suplementar.

b. O intervalo de confiança de 95% não exclui potencial risco e benefício.

Referências:

1. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵



QUESTÃO 9. DEVEMOS UTILIZAR IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 9.1 – Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:

Versão preliminar

Tabela 30. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de ivermectina no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	The Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce recommends against the use of ivermectin for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical. (Research recommendation) (Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Do not use ivermectin for the treatment of COVID-19 (Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	In hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin use outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)	In hospitalized patients with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Não avaliada.	Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa)	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Do not use ivermectin to treat COVID-19 except as part of a clinical trial (Hospitalized). (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SSC	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	The World Health Organization (WHO) recommends not to use ivermectin in patients with COVID-19 except in the context of a clinical trial. (Strong recommendation, very low certainty of evidence)	We recommend not to use ivermectin in patients with COVID-19 except in the context of a clinical trial. (Strong recommendation, Very low certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	The Panel recommends against the use of ivermectin for the treatment of COVID-19, except in clinical trials (Alla).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
European Respiratory Society	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 12 de fevereiro de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Tabela 30). O perfil de evidências está apresentado na Tabela 31, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Quatro estudos observacionais⁶⁴⁻⁶⁷ sugerem que a ivermectina pode reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19 (RR 0,57; IC 95% 0,36 a 0,90), um ECR apresenta tendência de aumento da resolução de sintomas (RR 1,07; IC 95% 0,69 a 1,65) e três ECRs apresentam tendência de depuração viral (RR 1,33; IC 95% 1,00 a 1,78).⁶⁷⁻⁶⁹ Ainda, não se pode excluir o potencial risco de eventos adversos entre pessoas hospitalizadas com COVID-19 tratadas com ivermectina (RR 0,88; IC 95% 0,47 a 1,63).⁶⁷

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que não há estudos que subsidiem o uso da ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19, com seu uso devendo ser restrito a estudos clínicos.

Perfil de evidências:

A tabela perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de ivermectina está apresentado na Tabela 31.

Tabela 31: Perfil de evidências - Devemos utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Ne de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com ivermectina		Risco com controle	Diferença de risco com ivermectina
Mortalidade (ensaio clínico não-randomizado)											
531 (4 estudos observacionais)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	35/260 (13,5%)	28/271 (10,3%)	RR 0,57 (0,36 para 0,90)	135 por 1.000	58 menos por 1.000 (de 86 menos para 13 menos)
Resolução de sintomas (seguimento: 7 dias)											
50 (1 ECR)	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	15/25 (60,0%)	16/25 (64,0%)	RR 1,07 (0,69 para 1,65)	600 por 1.000	42 mais por 1.000 (de 186 menos para 390 mais)
Clearance viral no dia 7 (seguimento: variação 7 dias para 29 dias)											
109 (3 ECRs)	grave ^d	não grave	grave ^e	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	22/55 (40,0%)	29/54 (53,7%)	RR 1,33 (1,00 para 1,78)	400 por 1.000	132 mais por 1.000 (de 0 menos para 312 mais)
Eventos adversos (seguimento: 28 dias)											
24 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	8/12 (66,7%)	7/12 (58,3%)	RR 0,88 (0,47 para 1,63)	667 por 1.000	80 menos por 1.000 (de 353 menos para 420 mais)

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Para desfechos com evidências advindas de ensaios clínicos não randomizados, a avaliação da certeza da evidência partiu de baixa.

a. Preocupações em relação a confusão não medida e residual. Gorial 2020 é um estudo de braço único com controle histórico. Hashim 2020 usou dias pares e ímpares para alocar os indivíduos nos grupos com pacientes críticos não incluídos no grupo placebo. Rajtal, os corticosteroides foram usados em 19,6% dos pacientes em tratamento usual versus 39,8% dos pacientes com ivermectina.

b. IC de 95% inclui o potencial de benefício apreciável, bem como o potencial de dano. Poucos eventos relatados não atendem ao tamanho ideal da informação e sugerem fragilidade na estimativa.

c. Ensaio clínico aberto pode levar a viés na medição de desfechos subjetivos.

d. Podder 2020 atribuiu participantes com base em números de registro pares ou ímpares. Além disso, 20 pacientes foram excluídos após a randomização sem análise de sensibilidade para explorar desequilíbrio entre



os braços de tratamento.

e. O clearance viral é um desfecho substituto para a melhora clínica, como hospitalização, necessidade de cuidados na UTI e ventilação mecânica.

Referências:

1. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979> [Epub ahead of print 8 July 2020].
2. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345> [Preprint 27 October 2020].
3. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. Chest 2021; 159(1): 85-92.
4. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EclinicalMedicine 2020: [In press] Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>.
5. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. Int J Sci 2020; 9(09): 31-5.
6. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis 2020; 103: 214-6.
7. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Ul Haque WMM. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. IMC J Med Sci 2020; 14(2): 002. [Epub ahead of print 3 September 2020].

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

Versão preliminar

QUESTÃO 10. DEVEMOS UTILIZAR LOPINAVIR+RITONAVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 10.1 – Recomendamos não utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:

Tabela 32. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de lopinavir associado a ritonavir no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	The Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce recommends not to use lopinavir-ritonavir for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Do not use lopinavir-ritonavir for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of the combination lopinavir/ritonavir (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of the combination lopinavir/ritonavir (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Sugere não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, certeza de evidência baixo).	Recomendamos não utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	The World Health Organization (WHO) recommends against administering lopinavir/ritonavir for treatment of COVID-19 (strong recommendation, low to moderate certainty of evidence).	We recommend against administering lopinavir/ritonavir for treatment of COVID-19 (strong recommendation, low to moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of lopinavir/ritonavir and other HIV protease inhibitors for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI).	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of lopinavir/ritonavir and other HIV protease inhibitors for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	The panel recommends NOT to offer lopinavir–ritonavir to hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, low quality of evidence).	The panel recommends not to offer lopinavir–ritonavir to hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, low quality of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 22 de novembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Tabela 32). O perfil de evidências está apresentado na Tabela 33, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, o tratamento com lopinavir+ritonavir falhou em mostrar ou excluir um efeito benéfico na mortalidade (RR 1,00; IC 95% 0,89 a 1,13)⁷⁰⁻⁷² ou necessidade de ventilação mecânica invasiva (RR 1,12; IC 95% 0,93 a 1,34).⁷¹⁻⁷² Da mesma forma, lopinavir+ritonavir pode reduzir a falha na melhora clínica em 14 dias, porém o resultado é incerto (RR 0,78; IC 95% 0,63 a 0,97).⁷¹ Ainda, no estudo de Cao e colaboradores 14% dos pacientes em tratamento com lopinavir+ritonavir foram incapazes de completar o curso de administração em 14 dias.⁷¹

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o tratamento com lopinavir+ritonavir não é efetivo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa forma não sendo recomendado.⁷¹⁻⁷³

Perfil de evidências:

A tabela perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de lopinavir+ritonavir está apresentado na Tabela 33.

Tabela 33: Perfil de evidências - Devemos utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Potenciais efeitos absolutos		
							Com controle	Com lopinavir+ritonavir		Risco com controle	Diferença de risco com lopinavir+ritonavir	
Mortalidade (seguimento: média 28 dias)												
8007 (3 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	938/4896 (19,2%)	538/3111 (17,3%)	RR 1,00 (0,89 para 1,13)	192 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 21 menos para 25 mais)	
Ventilação mecânica invasiva (seguimento: média 28 dias)												
5035 (2 ECRs)	grave ^{a,d}	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	297/3380 (8,8%)	166/1655 (10,0%)	RR 1,12 (0,93 para 1,34)	88 por 1.000	11 mais por 1.000 (de 6 menos para 30 mais)	
Efeitos adversos que levaram a descontinuação do tratamento												
(1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Quase 14% dos pacientes que receberam lopinavir-ritonavir foram incapazes de completar o curso de administração de 14 dias. Isso foi devido principalmente a eventos adversos gastrointestinais, incluindo anorexia, náusea, desconforto abdominal ou diarreia, bem como dois eventos adversos graves, ambos gastrite aguda. Dois receptores tiveram erupções cutâneas autolimitadas. Esses efeitos colaterais, incluindo os riscos de lesão hepática, pancreatite, erupções cutâneas mais graves e prolongamento do intervalo QT, e o potencial para múltiplas interações medicamentosas devido a inibição do CYP3A está bem documentada com esta combinação de medicamentos. O perfil de efeitos colaterais observado no estudo atual desperta preocupação sobre o uso de regimes de dosagem de lopinavir-ritonavir maiores ou mais prolongados em esforços para melhorar os resultados.					
Falha na melhora clínica aos 14 dias (seguimento: média 14 dias)												
199 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^f	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	70/100 (70,0%)	54/99 (54,5%)	RR 0,78 (0,62 para 0,97)	700 por 1.000	154 menos por 1.000 (de 266 menos para 21 menos)	

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Estudos não cegados os quais podem afetar os desfechos que exigem julgamento, como a forma como os investigadores julgam a melhora clínica ou decidem interromper o tratamento em pacientes com efeitos

colaterais.

b. IC de 95% pode não incluir uma diferença significativa.

c. Intenção de tratar modificada para este desfecho no Cao 2020; algumas mortes foram excluídas quando o medicamento não foi administrado.

d. Um paciente randomizado para o braço lopinavir-ritonavir no Cao 2020 foi utilizado ventilação mecânica no início do estudo.

e. Pequeno número de eventos tornando as estimativas altamente incertas

f. O limite superior do IC de 95% cruza o limite de melhora significativa, pois a estimativa do pior caso é um RRR de 3%.

Referências:

1. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. N Engl J Med 2020.

2. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint 15 October 2020].

3. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2020; 396(10259): 1345-52.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

Versão preliminar

QUESTÃO 11. DEVEMOS UTILIZAR PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 11.1 – Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:



Tabela 34. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de plasma convalescente no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	The Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce recommends against the use of convalescent plasma for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval (research recommendation; Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Do not use convalescent plasma for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
Diretrizes brasileiras	Não avaliada.	Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
IDSA	Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends COVID-19 convalescent plasma only in the context of a clinical trial (Research Recommendation; Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Among patients hospitalized with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against COVID-19 convalescent plasma (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
NICE	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SSC	For adults with severe or critical COVID-19, we suggest against the use of convalescent plasma outside clinical trials (weak recommendation, low-quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19, we suggest against the use convalescent plasma outside clinical trials (weak recommendation, low quality of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
WHO	Não avaliada.	Not recommended for patients with non-severe COVID-19: - a strong recommendation against convalescent plasma (strong recommendation against).	Adicionada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	The Panel recommends against the use of CCP for the treatment of COVID-19 in hospitalized, immunocompetent patients (AI - strong).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	Não avaliada.	The panel recommends not to offer convalescent plasma to hospitalised patients with COVID-19 patients (Strong recommendation, low quality of evidence).	Adicionada Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	In COVID-19 there is currently insufficient evidence to recommend the use of other immunomodulators, including ruxolitinib, intravenous immunoglobulin, convalescent plasma therapy except in Ig-deficient patients, interferon kappa, interferon beta, leflunomide, colchicine (LoE 2), sarilumab, lenzilumab, eculizumab, cyclosporine, interferon alpha (LoE 3), canakinumab (LoE 4).	In patients without hypogammaglobulinaemia and with symptom onset >5 days there is robust evidence against the use of convalescent plasma (CP) (LoE 2).	Alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 7 de abril de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Tabela 34). O perfil de evidências está apresentado na Tabela 35, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Foram encontrados 11 ECRs e um registro de estudo de braço único avaliando os desfechos mortalidade, uso de ventilação mecânica, eventos adversos graves e eventos adversos.⁷⁴⁻⁷⁸ Dez ensaios clínicos randomizaram 13.026 pacientes hospitalizados com COVID-19 para receber uma transfusão com plasma convalescente e um avaliou seu uso a nível ambulatorial.⁷⁸ A transfusão de plasma convalescente não mostrou impacto na mortalidade (RR 0,86; IC 95% 0,69 a 1,06) e não reduziu a necessidade de ventilação mecânica (RR 1,11; IC 95% 0,95 a 1,30). A maioria dos pacientes avaliados foram oriundos do estudo RECOVERY, o qual identificou taxas idênticas de mortalidade (24% vs. 24%; RR 1,00; IC 95% 0,93 a 1,07), alta hospitalar vivo em 28 dias (66% vs. 67%; RR 0,98; IC 95% 0,94 a 1,03), e morte ou evolução para VMI em pacientes que não estavam em VMI na linha de base (28% vs. 29%; RR 0,99; IC 95% 0,93 a 1,05).⁷⁹

No maior estudo sobre segurança (n = 20.000), dentro de quatro horas após a conclusão da transfusão de plasma convalescente, os autores relataram 146 eventos adversos graves classificados como reações transfusionais (< 1%).⁸⁰ No prazo de sete dias após a transfusão, foram relatadas 1.711 mortes (taxa de mortalidade 8,56%; IC 95% 8,18 a 8,95). Além disso, foram relatados 1.136 eventos adversos graves: 643 eventos cardíacos (569 julgados como não relacionados à transfusão), 406 eventos hipotensivos sustentados que necessitam suporte pressórico IV e 87 eventos tromboembólicos ou trombóticos (55 julgados como não relacionados à transfusão). Quatro estudos entre pacientes hospitalizados por COVID-19 não puderam excluir um aumento em eventos adversos leves a graves entre pacientes que receberam plasma convalescente (RR 1,02; IC 95% 0,64 a 1,62).^{76 77 81 82}

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o plasma

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



convalescente não é efetivo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa forma não sendo recomendado.⁷⁴⁻⁸²

Perfil de evidências:

A tabela perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de plasma convalescente está apresentado na Tabela 35.

Versão preliminar

Tabela 35: Perfil de evidências - Devemos utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com não usar plasma convalescente	Com plasma convalescente		Risco com controle	Diferença de risco com plasma convalescente
Mortalidade (ECR) (seguimento: variação 15 dias para 60 dias)											
13186 (10 ECRs)	não grave ^{a,b}	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	1518/6477 (23,4%)	1508/6709 (22,5%)	RR 0,86 (0,69 para 1,06)	234 por 1.000	33 menos por 1.000 (de 73 menos para 14 mais)
Ventilação mecânica											
990 (3 ECRs)	grave ^d	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	161/440 (36,6%)	181/550 (32,9%)	RR 1,11 (0,95 para 1,30)	366 por 1.000	40 mais por 1.000 (de 18 menos para 110 mais)
Eventos adversos graves (EAG) (sobrecarga circulatória associada à transfusão, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, reação alérgica transfusional grave)											
(1 estudo observacional)	grave ^f	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Eventos adversos graves (EAG) de 20.000 pacientes transfundidos: Nas primeiras 4 horas, dos EAG, 63 mortes foram relatadas (0,3% de todas as transfusões) e 13 dessas mortes foram julgadas como possivelmente ou provavelmente relacionadas à transfusão de plasma convalescente. Houve 83 EAG não relacionados a morte foram relatados, com 37 notificações de eventos associados à transfusão com sobrecarga circulatória (TACO), 20 relatos de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) e 26 relatos de reação alérgica transfusional grave.				
EAGs (mortalidade, eventos cardíacos, trombóticos, hipotensivos sustentados que requerem intervenção) (seguimento: média 7 dias)											
(1 estudo observacional)	grave ^f	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	EAGs de 20.000 pacientes transfundidos: Dentro de 7 dias após a transfusão, 1.711 mortes (8,56%) e 1.136 eventos adversos graves (5,68%) foram relatadas. EAGs de não mortalidade incluíram: 643 eventos cardíacos (569 julgados como não relacionados a transfusão); 406 eventos hipotensivos sustentados que necessitaram suporte pressórico intravenoso; e 87 eventos tromboembólicos ou trombóticos (55 julgados como não relacionados à transfusão).				

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com não usar plasma convalescente	Com plasma convalescente		Risco com controle	Diferença de risco com plasma convalescente
673 (4 ECRs)	grave ^d	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	52/240 (21,7%)	102/433 (23,6%)	RR 1,02 (0,64 para 1,62)	217 por 1.000	4 mais por 1.000 (de 78 menos para 134 mais)

Qualquer evento adverso (RCTs)

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

- Li 2020: o tempo entre o início dos sintomas e a randomização foi de mais de 14 dias para > 90% (mediana de 30 dias), nenhum ajuste para cointervenções, métodos de ocultação de alocação não relatados e participantes e profissionais de saúde não cegados
- Muitos estudos apresentaram preocupações devido a serem estudos abertos, com ocultação de alocação não relatada e nenhum ajuste para cointervenções.
- IC de 95% inclui o benefício apreciável; no entanto, não pode excluir o potencial para nenhum efeito.
- As preocupações com o estudo incluem ser um estudo aberto e a avaliação dos desfechos.
- IC de 95% pode não incluir uma redução clinicamente significativa na necessidade de ventilação mecânica.
- Nenhum efeito comparativo disponível. Alguma subjetividade na classificação dos desfechos como sendo relacionados à transfusão.
- IC de 95% inclui potencial tanto de risco como benefício. N pequeno de eventos.

Referências:

- Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(5):460–470. doi:10.1001/jama.2020.10044
- Gharbharan A, Jordans C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv 2020.07.01.20139857; doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857
- AlQahtani M, Abdulrahman A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. medRxiv 2020.11.02.20224303; doi: https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20224303
- Avendaño-Solà A, Ramos-Martínez A, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv 2020.08.26.20182444; doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444
- Ray Y, Paul S, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv 2020.11.25.20237883; doi: https://doi.org/10.1101/2020.11.25.20237883
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in COVID-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):619-629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
- Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ. 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. Erratum in: BMJ. 2020 Nov 3;371:m4232.
- O'Donnell MR, Grinsztejn B, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. medRxiv 2021.03.12.21253373; doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.12.21253373
- Horby P, Estcourt L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.03.09.21252736; doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736
- Balcells ME, Rojas L, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. PLoS Med. 2021 Mar 3;18(3):e1003415.
- Joyner MJ, Bruno KA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc. 2020 Sep;95(9):1888-1897.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵



QUESTÃO 12. DEVEMOS UTILIZAR RENDESIVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 12.1 – Sugerimos não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes nacionais e internacionais que avaliaram o uso hospitalar de rendesivir em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando a base de dados MEDLINE (via PubMed; período de atualização de 01 de junho de 2021 a 14 de junho de 2022; Tabela 46). Por meio da revisão sistemática foram identificadas e avaliadas 389 referências no PubMed, sendo incluídos ao final 8 ECRs que avaliaram os efeitos do rendesivir na população de interesse (Abd-Elsalam et al., 2021, ACTT-1, CATCO, DISCOVERY, Mahajan et al., 2021, SIMPLE-Moderate, Wuhan-Hubei, e WHO Solidarity).⁸³⁻⁹⁰ Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, necessidade de ventilação mecânica, tempo de hospitalização, eventos adversos gerais e graves.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da direção da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir.

Tabela 36. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de remdesivir no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	According to the Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, do not start remdesivir in adults hospitalised with COVID-19 who require ventilation. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)	Do not start remdesivir in adults hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
	According to the Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, consider using remdesivir for adults hospitalised with moderate to severe COVID-19 who do not require ventilation. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	Consider using remdesivir in adults with COVID-19 who require oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	In patients with COVID-19 admitted to the hospital without the need for supplemental oxygen and oxygen saturation >94% on room air, the IDSA panel suggests against the routine use of remdesivir. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)	Among patients (ambulatory or hospitalized) with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests remdesivir initiated within seven days of symptom onset rather than no remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)	Alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	In hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	In hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	In patients on supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or ECMO, the IDSA panel suggests treatment with five days of remdesivir rather than 10 days of remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)	In patients on supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or ECMO, the IDSA panel suggests treatment with five days of remdesivir rather than 10 days of remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	Não avaliada.	In patients with COVID-19 on invasive ventilation and/or ECMO, the IDSA panel suggests against the routine initiation of remdesivir. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Diretrizes Brasileiras	Não avaliada.	Sugerimos não utilizar remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Consider remdesivir for up to 5 days for COVID-19 pneumonia in adults, and young people 12 years and over weighing 40 kg or more, in hospital and needing low-flow supplemental oxygen. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Consider a course of remdesivir (up to 5 days) for adults, or young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg, who: have COVID-19 pneumonia, and are in hospital and need low-flow supplemental oxygen. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Do not use remdesivir for COVID-19 pneumonia in adults, young people and children who are in hospital and on high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation, except as part of a clinical trial. (Only in research settings: strong recommendation, moderate certainty of evidence)	Do not use remdesivir for COVID-19 pneumonia in adults, young people and children in hospital and on high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation, except as part of a clinical trial. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	For adults undergoing mechanical ventilation for critical COVID-19, we suggest against starting IV remdesivir. (Weak recommendation, low-quality evidence)	For adults undergoing mechanical ventilation for critical COVID-19, we suggest against starting IV remdesivir. (Weak recommendation, low-quality evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: Março de 2021
	For adults with severe COVID-19 who do not require mechanical ventilation, we suggest using IV remdesivir over not using it. (Weak recommendation, moderate quality evidence).	For adults with severe COVID-19 who do not require mechanical ventilation, we suggest using IV remdesivir over not using it. (Weak recommendation, moderate-quality evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: Março de 2021.
WHO	We suggest against administering remdesivir in addition to usual care. (Conditional recommendation, low certainty of evidence)	Não avaliada.	Retirada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022
NIH	For hospitalized patients who require minimal supplemental oxygen (but do not require oxygen delivery through a high-flow device, noninvasive	The Panel recommends remdesivir (without dexamethasone) as a treatment option for certain patients with COVID-19 who require	Alterada.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
	ventilation, invasive mechanical ventilation, or ECMO), remdesivir may be used. (BIIa)	minimal supplemental oxygen and are in the early course of the disease. (BIIa)	Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Não avaliada.	The Panel does not recommend using remdesivir monotherapy in patients who require high-flow oxygen or NIV because there is uncertainty regarding whether remdesivir alone confers a clinical benefit in this subgroup (AIIa).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Não avaliada.	The Panel recommends against the initiation of remdesivir monotherapy in patients who require mechanical ventilation or ECMO. (AIIa)	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	The panel makes no recommendation regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation. (No recommendation, moderate certainty of evidence)	No recommendation is made regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation (No recommendation, moderate quality of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	The panel suggests not to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 infection who require invasive mechanical ventilation. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	The panel suggests not to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 infection who require invasive mechanical ventilation. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence)	
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: Janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.



Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, foram utilizadas as evidências apresentadas pelo IDSA em 07 de fevereiro de 2022, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes em outras diretrizes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Tabela 36); e as evidências encontradas na busca na base de dados MEDLINE que contemplou o período de 01/06/2021 a 14/06/2022.

Os estudos testaram rendesivir via IV, 200 mg/dia administrado no dia 1, seguido de dose de manutenção 100 mg/dia entre os dias 2 a 5,⁸⁹⁻⁹⁰ ou 2 a 10 dias de intervenção.⁸³⁻⁸⁸ Todos os pacientes receberam terapia padrão conforme protocolo de cada estudo em ambos os grupos do estudo.

Oito estudos avaliaram a efetividade do tratamento com rendesivir em pacientes hospitalizados.⁸³⁻⁹⁰ Não houve diferença na mortalidade (RR 0,94; IC 95% 0,84 a 1,06; Figura 20),⁸³⁻⁹⁰ necessidade de ventilação mecânica (RR 0,81; IC 95% 0,62 a 1,05; Figura 21),⁸³⁻⁸⁶⁻⁹⁰ duração de internação (RR -1,73; IC 95% -4,28 a 0,83; Figura 22),⁸³⁻⁸⁶⁻⁸⁸⁻⁹⁰ eventos adversos gerais (RR 1,03; IC 95% 0,96 a 1,16; Figura 23),⁸⁴⁻⁸⁷⁻⁸⁹ e eventos adversos graves (RR 0,72; IC 95% 0,48 a 1,08; Figura 24) em pessoas tratadas com rendesivir em comparação ao grupo tratamento padrão.⁸⁴⁻⁸⁶⁻⁸⁹

Quando avaliados os pacientes hospitalizados com COVID-19 conforme o uso de O₂ basal, também não houve diferença na mortalidade (Figura 20)⁸³⁻⁹⁰ nem na necessidade de uso de ventilação mecânica (Figura 21).⁸³⁻⁸⁶⁻⁹⁰ Não foi possível apresentar resultados por subgrupo para os demais desfechos devido à ausência de dados para este tipo de análise.

Justificativa para a recomendação:

Apesar do estudo ACTT-1 apresentar redução de progressão para ventilação mecânica e redução de mortalidade nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo, não foi observada redução de mortalidade no estudo SOLIDARITY, com um número maior de pacientes. O grupo elaborador considerou que há incertezas sobre a magnitude do benefício no uso de rendesivir, portanto não há justificativa em seu uso de rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19.⁷⁰⁻⁸⁸⁻⁸⁹ Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associado ao elevado custo, justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- O uso de rendesivir não reduziu mortalidade na população geral de pacientes hospitalizados por COVID-19;
- Não é possível descartar benefício com o uso do rendesivir, em especial no grupo de pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo;

O grupo elaborador considerou que há incertezas sobre a magnitude do benefício, portanto não há justificativa em seu uso de rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associadas ao elevado custo, justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.

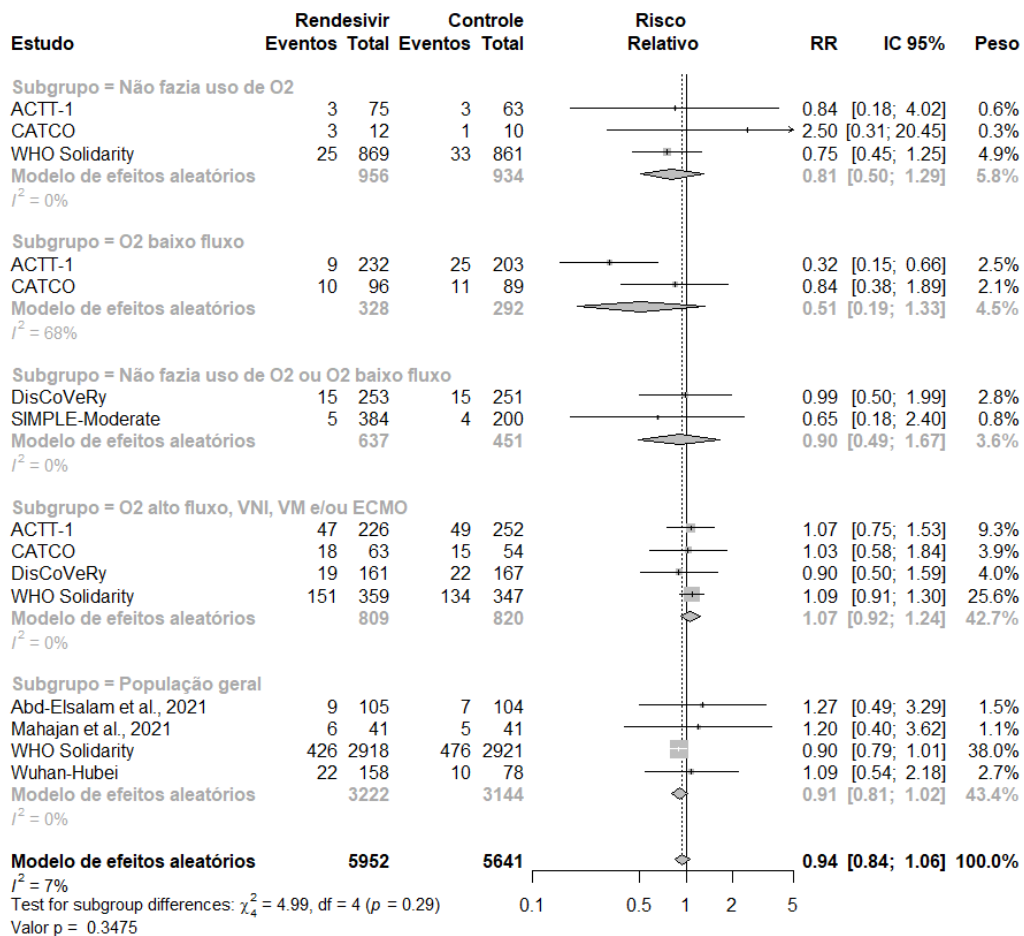
Versão preliminar



Meta-análise (gráficos de floresta):

h. Mortalidade

Figura 20. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.

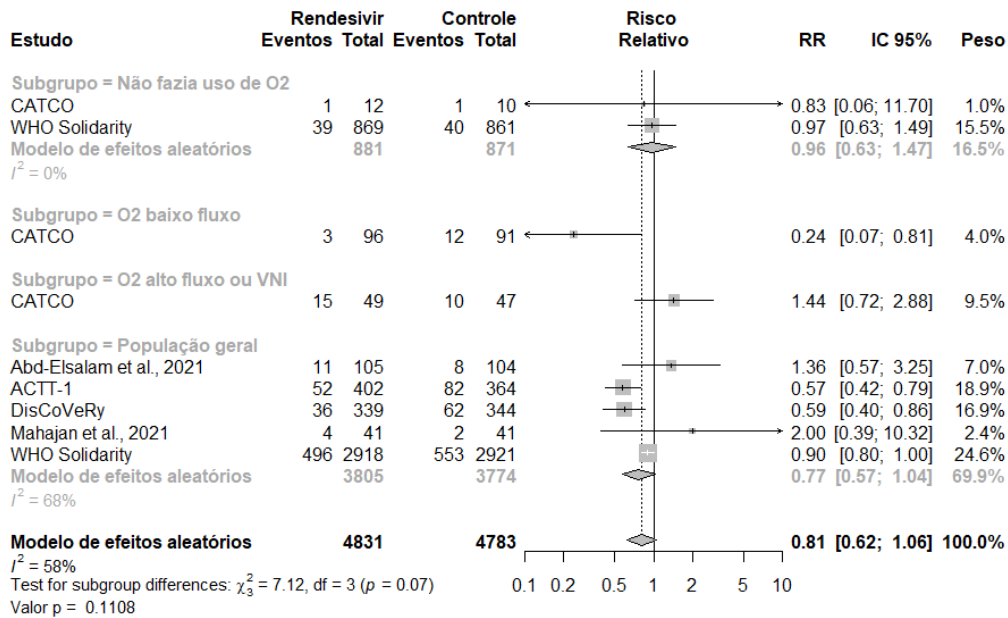


Fonte: elaboração própria.



a. Necessidade de ventilação mecânica

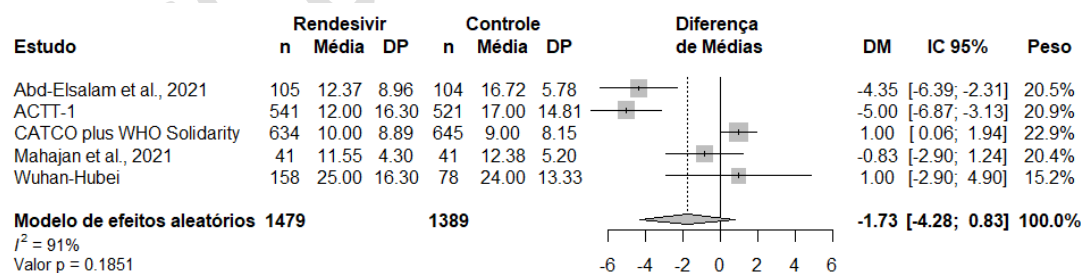
Figura 21. Meta-análise avaliando evolução para ventilação mecânica em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar e que não faziam uso de ventilação mecânica no basal, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

b. Tempo até a alta hospitalar

Figura 22. Meta-análise avaliando tempo em dias até a alta em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle.

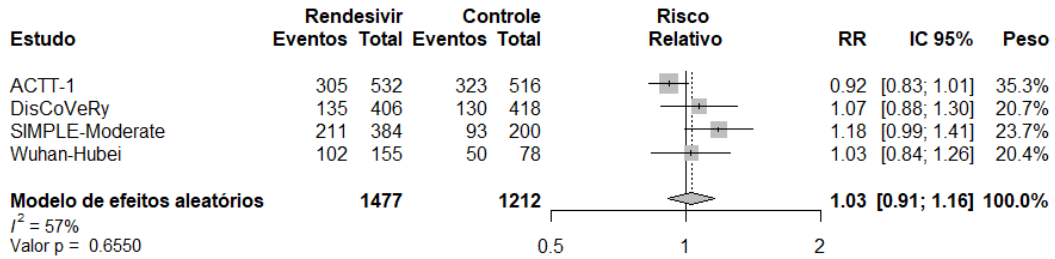


Fonte: elaboração própria.



c. Eventos adversos

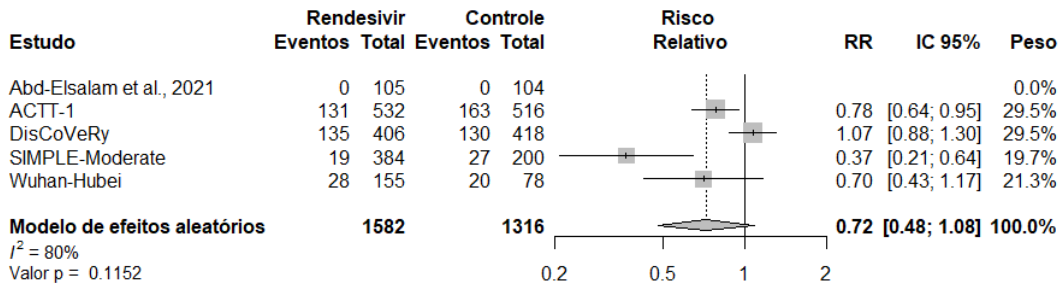
Figura 23. Meta-análise avaliando eventos adversos gerais em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

d. Eventos adversos graves

Figura 24. Meta-análise avaliando eventos adversos graves em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.



Perfil de evidências:

A tabela perfil de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de rendesivir estão apresentados na Tabela 37.

Versão preliminar

Tabela 37: Perfil de evidências - Devemos utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Rendesivir		Risco com PBO	Diferença de risco com Rendesivir
Mortalidade (28 dias)											
11593 (8 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	810/5641 (14,4%)	768/5952 (12,9%)	RR 0,94 (0,84 para 1,06)	144 por 1.000	9 menos por 1.000 (de 23 menos para 9 mais)
Ventilação Mecânica – Nova											
9614 (5 ECRs)	grave ^a	grave ^{b,c}	não grave	grave ^d	nenhum ^a	⊕○○○ Muito baixa	770/4783 (16,1%)	657/4831 (13,6%)	RR 0,81 (0,62 para 1,06)	161 por 1.000	31 menos por 1.000 (de 61 menos para 10 mais)
Tempo de Internação											
2868 (4 ECRs)	grave ^e	grave ^f	não grave	grave ^{c,d,g}	nenhum ^h	⊕○○○ Muito baixa	1389	1479	-		MD 1,73 dias menos (4,28 menos para 0,83 mais)
Evento Adverso											
2689 (5 ECRs)	grave ⁱ	grave ^j	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	596/1212 (49,2%)	753/1477 (51,0%)	RR 1,01 (0,94 para 1,09)	492 por 1.000	5 mais por 1.000 (de 30 menos para 44 mais)
Evento Adverso Grave											
2898 (5 ECRs)	grave ^k	grave ^l	não grave	grave ^d	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	340/1316 (25,8%)	313/1582 (19,8%)	RR 0,72 (0,48 para 1,08)	258 por 1.000	72 menos por 1.000 (de 134 menos para 21 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

- a. O conjunto da evidência foi penalizado em um nível devido a ausência da descrição do processo de randomização, e cegamento dos avaliadores e pacientes dos estudos: Abd-El Salam et al., 2022; Ader et al., 2022; Ali et al., 2022; Mahajan et al., 2021; e Pan et al., 2021.
- b. A Meta-análise dos estudos incluídos apresenta um $I^2 = 72\%$.
- c. O conjunto de evidências foi penalizado devido à divergência de direção das estimativas pontuais dos estudos.
- d. O conjunto de evidências foi penalizado devido ao amplo intervalo de confiança.
- e. O conjunto da evidência foi penalizado em um nível devido processo de randomização, e cegamento dos avaliadores e pacientes dos estudos: Abd-El Salam et al., 2022; Ali et al., 2022; e Mahajan et al., 2021.
- f. A Meta-análise dos estudos incluídos apresenta um $I^2 = 91\%$.
- g. O conjunto de evidências foi penalizado pela não sobreposição do intervalo de confiança dos estudos.
- h. Ader et al., 2022 e Pan et al., 2021 não publicaram o tempo de internação dos pacientes.
- i. O conjunto da evidência foi penalizado em um nível devido a ausência da descrição do processo de randomização, análise por protocolo e cegamento dos avaliadores e pacientes dos estudos: Abd-El Salam et al., 2022; Ader et al., 2022; Mahajan et al., 2021; e Spinner et al., 2020.
- j. A Meta-análise dos estudos incluídos apresenta um $I^2 = 57\%$.
- k. O conjunto da evidência foi penalizado em um nível devido a ausência da descrição do processo de randomização, análise por protocolo e cegamento dos avaliadores e pacientes dos estudos: Abd-El Salam et al., 2022; Ader et al., 2022; e Spinner et al., 2020.
- l. A Meta-análise dos estudos incluídos apresenta um $I^2 = 80\%$.
- Os estudos Abd-El Salam et al., 2021 e Mahajan et al., 2021 apresentam os resultados de maneira descritiva.

Referências:

- Abd-El Salam S et al. Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Sep 10;106(3):886-890. doi: 10.4269/ajtmh.21-0606.
- ACTT-1 Study Group. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO) group, Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2022 Feb 22;194(7):E242-E251. doi: 10.1503/cmaj.211698.
- DisCoVeRy Study Group. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb;22(2):209-221. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0.
- Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth.* 2021 Mar;65(Suppl 1):S41-S46. doi: 10.4103/ija.IJA_149_21.
- Spinner CD et al; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
- WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet.* 2022 May 21;399(10339):1941-1953. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0.
- Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

Fonte: elaboração própria.



QUESTÃO 13. DEVEMOS UTILIZAR TOCILIZUMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 13.1 – Devido à ausência de evidências da utilização de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar, não é possível realizar uma recomendação (sem recomendação).

Recomendação 13.2 – Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Recomendação 13.3 – Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Recomendação 13.4 – Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de VMI ou ECMO (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso hospitalar de tocilizumabe em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Adicionalmente, foram avaliadas e utilizadas as referências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 765 da Conitec para síntese de evidência.⁹¹ Conforme consta no respectivo relatório, a seleção das evidências clínicas foi conduzida a partir de uma revisão sistemática da literatura (RS) de ECRs e revisões sistemáticas com meta-análises que avaliaram os efeitos do tocilizumabe como monoterapia ou associado aos cuidados usuais - definidos como “terapia padrão” - no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados, independente da gravidade da doença.

A busca da literatura foi realizada nas bases de dados *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE até

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



24 de maio de 2022. Após a exclusão das duplicadas, um total de 2.052 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, e desta seleção, 84 foram lidas na íntegra. Destas, 26 artigos foram excluídos por não cumprirem com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Nenhum estudo foi encontrado por busca manual, permanecendo para análise um total de 58 registros. Para a síntese da evidência abaixo, foram consideradas e incluídas 15 publicações de 15 ECRs (BACC-Bay, ChiCTR, COVINTOC, CORIMUNO-19, CORIMUNOTOCI 1, CORIMUNO-TOCIDEX, COV-AID, COVACTA, COVIDSTORM, EMPACTA, RECOVERY, REMAP, Rutgers et al., 2021, Salvarani et al., 2020 e TOCIBRAS) que apresentaram os desfechos de óbito em 28 dias e eventos adversos (EA) gerais e graves⁹²⁻¹⁰⁷.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas a seguir:

Tabela 38. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de tocilizumabe no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in adults who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in adults who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho 2022.
IDSA	Among hospitalized adults with progressive severe* or critical** COVID-19 who have elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, low certainty of evidence)	Among hospitalized adults with progressive severe* or critical** COVID-19 who have elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, low certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Sugerimos não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19. (Recomendação fraca, certeza de evidência muito baixa)	É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de VNI ou CNAF, contudo não é possível recomendá-lo no momento (maio de 2021), pois não há aprovação em bula para essa indicação, e há incertezas no acesso ao medicamento, devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (sem recomendação, certeza da evidência moderada) Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em ventilação mecânica (recomendação condicional, certeza da evidência moderada)	Alterada. Publicação da diretriz: Março de 2022.
NICE	Offer tocilizumab to adults in hospital with COVID-19 if all of the following apply: - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission - there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by tocilizumab. And they either: - need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or - are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous	Offer tocilizumab to adults in hospital with COVID-19 if all the following apply: - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids; - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission; - there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by tocilizumab; And they: - need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
	positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation. (Strong recommendation, moderate certainty of evidence)	- are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation. (Strong recommendation, moderate certainty of evidence)	
CCM	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	Não avaliada.	We recommend treatment with tocilizumab. (Strong recommendation, moderate to high certainty of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	For hospitalized patients who require supplemental oxygen: on dexamethasone and who have rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add a second immunomodulatory drug (e.g., tocilizumab or baricitinib) (CIIa).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	For hospitalized patients with COVID-19 who require delivery of oxygen through a high-flow device or noninvasive ventilation but not invasive mechanical ventilation for extracorporeal membrane oxygenation: who were recently hospitalized and who have rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add tocilizumab to one of the two options (Dexamethasone; Dexamethasone plus remdesivir) (BIIa).	For hospitalized patients who require oxygen through a high-flow device or noninvasive ventilation: who have rapidly increasing oxygen needs and have increased markers of inflammation, add either baricitinib (BIIa) or tocilizumab (BIIa) (drugs are listed alphabetically) to 1 of the options: Dexamethasone; Dexamethasone plus remdesivir.	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Não avaliada.	For hospitalized patients who require mechanic ventilation or ECMO, who are within 24 hours of admission to the ICU: dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa) .	
European Respiratory Society	The panel suggests offering IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen or ventilatory support. (conditional recommendation, low quality of evidence)	The panel recommends to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen or non-invasive ventilatory support in addition to systemic corticosteroids (Strong recommendation, high quality of evidence)	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
	The panel suggests NOT to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to patients not requiring supplementary oxygen. (conditional recommendation, low quality of evidence)	The panel suggests not to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to patients not requiring supplementary oxygen (conditional recommendation, high quality of evidence)	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	COVID-19An evolving RCT landscape cannot yet allow formal recommendation of the routine use of tocilizumab in patients with COVID-19 requiring oxygen therapy, non-invasive or invasive ventilation (LoE 2).	COVID-19 In patients with COVID-19 requiring supplemental oxygen, non-invasive or mechanical ventilation combination of glucocorticoids and tocilizumab should be considered since it reduces disease progression and mortality (LoE 2). More data are needed to fully appreciate the effect of other IL-6R inhibitors (LoE 2/3).	Alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.



Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, foram discutidas as recomendações prévias de diretrizes internacionais (Tabela 38) e as evidências identificadas na revisão sistemática realizada pelo Relatório de Recomendação nº 765 da Conitec.⁹¹

Quatorze estudos avaliaram a efetividade e dez estudos avaliaram a segurança do tratamento com tocilizumabe em pacientes hospitalizados.⁹²⁻¹⁰⁷ Houve diferença na mortalidade em 28 dias (RR 0,88; IC 95% 0,81 a 0,95; Figura 25) em pessoas tratadas com tocilizumabe em comparação ao grupo tratamento padrão.⁹³⁻¹⁰⁷ Não houve diferença para evento adverso (RR 1,03, IC 95% 0,93 a 1,14;

Figura 27) e evento adverso grave (RR 0,87, IC 95% 0,76 a 1,00; Figura 28).^{92-95 97 99 100} Tais estudos englobam, principalmente, os pacientes em uso de O₂ baixo fluxo e O₂ alto fluxo ou VNI.

Quando avaliados os pacientes hospitalizados com COVID-19 conforme o uso de O₂ basal, somente o estudo RECOVERY permitiu as análises de subgrupo.¹⁰⁸ Desta forma, foi identificada uma redução na mortalidade para os pacientes em uso de O₂ em baixo fluxo (RR 0,84; IC95% 0,70 a 1,00) e em uso de O₂ em alto fluxo ou VNI (RR 0,90; IC95% 0,80 a 1,01) com intervalo de confiança limítrofe. Para pacientes em uso de VMI ou ECMO há uma imprecisão muito grave, sugerindo tanto benefício quanto risco (RR 0,96; IC95% 0,82 a 1,14; Figura 26; Tabela 39; Tabela 40; Tabela 41).¹⁰⁸

Justificativa para a recomendação:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



O painel entende que há benefício com o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, em uso de oxigênio suplementar, que não estão em ventilação mecânica invasiva ou ECMO.^{108 109}

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de tocilizumabe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide.
- O tocilizumabe não deve ser utilizado em pacientes com presença ou suspeita de infecções bacterianas associadas. Deve-se utilizar com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com neutropenia (< 500 células/mm³), plaquetopenia (< 50.000 células/mm³) ou transaminases cinco vezes acima do limite da normalidade;
- O Tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8 mg/kg, em dose única, IV, respeitando a dosagem máxima de 800 mg.
- Caso não houver melhora em 12h a 24h, repetir uso com segunda dose. Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo dexametasona 6 mg IV ou VO o regime recomendado.
- Na população em CNAF ou VNI pode-se se proceder com o uso de tocilizumabe ou baricitinibe, com os medicamentos possuindo efetividade semelhante. Não há indicação de uso de associação de baricitinibe e tocilizumabe.
- A bula do fabricante informa que não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. No entanto, em pacientes com clearance de creatinina menor que 30 mL/minuto a depuração do fármaco pode ser prejudicada devido ao seu peso molecular, o que requer maior vigilância sobre os potenciais efeitos adversos.
- A segurança e a eficácia do tocilizumabe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática, portanto deve ser evitado nessa população.
- Em pacientes obesos, a dose máxima de 800 mg atingiu área sob a curva alvo e a concentração mínima em todos os estratos de peso, incluindo o mais alto (160

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

kg). No entanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar se doses mais altas são necessárias em pacientes com peso superior a 160 kg.

Meta-análise (gráficos de floresta):

Figura 25. Meta-análise avaliando mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar que fizeram uso de tocilizumabe em comparação ao controle.

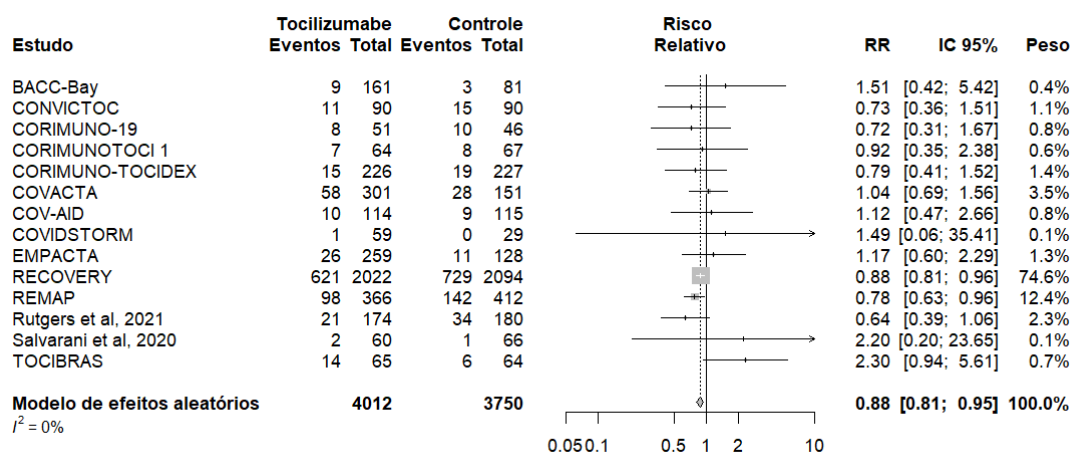


Figura 26. Meta-análise avaliando mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de tocilizumabe em comparação ao controle, de



acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.

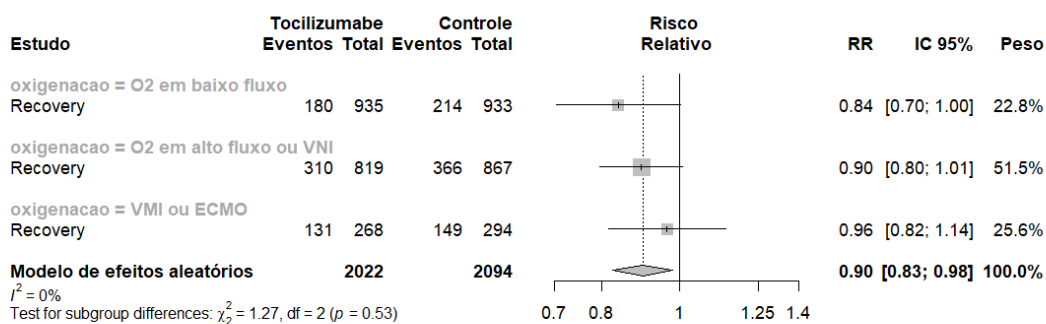


Figura 27. Meta-análise avaliando eventos adversos em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de tocilizumabe em comparação ao controle.

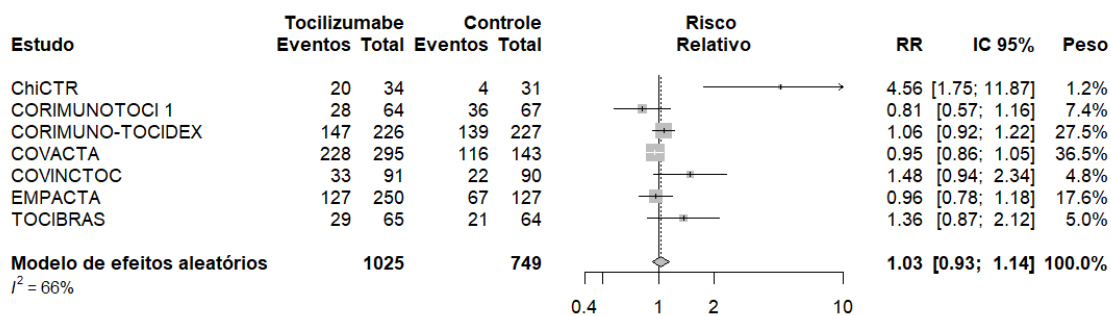
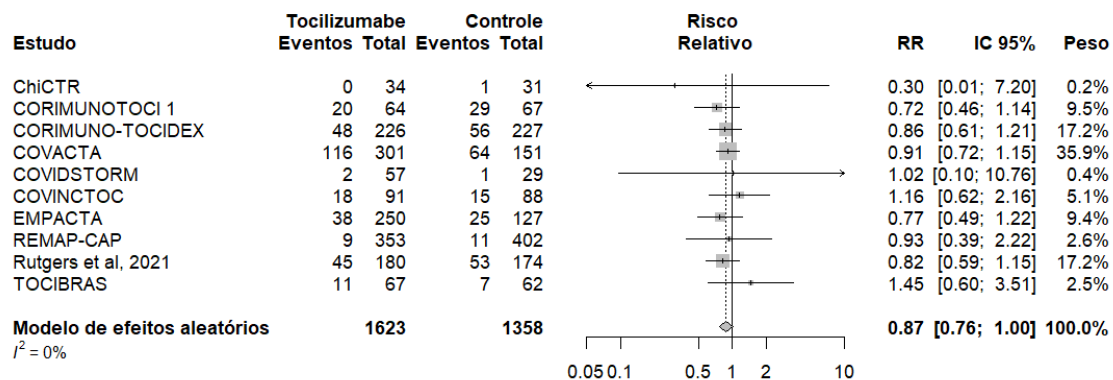


Figura 28. Meta-análise avaliando eventos adversos grave em pacientes com COVID-19, em



tratamento hospitalar, que fizeram uso de tocilizumabe em comparação ao controle.



Perfil de evidências:

Os perfis de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de tocilizumabe estão indicados na Tabela 39, Tabela 39, Tabela 40 e Tabela 41.

Tabela 39: Perfil de evidências - Devemos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O₂ em baixo fluxo?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Tocilizumabe		Risco com PBO	Diferença de risco com Tocilizumabe
Mortalidade (28 dias)											
1868 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	214/933 (22.9%)	180/935 (19.3%)	RR 0.84 (0.70 para 1.00)	229 por 1.000	37 menos por 1.000 (de 69 menos para 0 menos)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto um efeito nulo no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

Referências:

Abani O, and RECOVERY study group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397, 1637–1645. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 40: Perfil de evidências - Devemos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O₂ em alto fluxo ou ventilação não invasiva?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Tocilizumabe		Risco com PBO	Diferença de risco com Tocilizumabe
Mortalidade (28 dias)											
1686 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	366/867 (42.2%)	310/819 (37.9%)	RR 0.90 (0.80 para 1.01)	422 por 1.000	42 menos por 1.000 (de 84 menos para 4 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto uma possibilidade de risco no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

Referências:

Abani O, and RECOVERY study group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397, 1637–1645. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0. Fonte: Relatório de Recomendação nº 765 da Conitec (2022).

Fonte: elaboração própria.

Tabela 41: Perfil de evidências - Devemos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O₂ em ventilação mecânica ou ECMO?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Tocilizumabe		Risco com PBO	Diferença de risco com Tocilizumabe
Mortalidade (28 dias)											
562 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	149/294 (50.7%)	131/268 (48.9%)	RR 0.96 (0.82 para 1.14)	507 por 1.000	20 menos por 1.000 (de 91 menos para 71 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto um risco no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

Referências:

Abani O, and RECOVERY study group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397, 1637–1645. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0. Fonte: Relatório de Recomendação nº 765 da Conitec (2022).

Fonte: elaboração própria.

Tabela 42: Perfil de evidências - Tocilizumabe é seguro em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com Tocilizumabe		Risco com controle	Diferença de risco com Tocilizumabe
Evento adverso											
1774 (7 ECRs)	grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	405/749 (54.1%)	612/1025 (59.7%)	RR 1.33 (0.93 para 1.14)	541 por 1.000	178 mais por 1.000 (de 38 menos para 76 mais)
Evento adverso grave											
2981 (10 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	262/1358 (19.3%)	307/1623 (18.9%)	RR 0.87 (0.76 para 1.00)	193 por 1.000	25 menos por 1.000 (de 46 menos para 0 menos)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

Resultados avaliados na amostra geral, pois não estavam disponíveis dentro dos subgrupos na maioria dos estudos.

a. Preocupação em relação à influência da falta de cegamento dos avaliadores em alguns estudos na avaliação do desfecho.

b. Apesar do estudo ChiCTR não se sobrepor a alguns estudos, o mesmo possui um baixo impacto na meta-análise (1,2%).

Referências:

Abani O, and RECOVERY study group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397, 1637–1645.

Broman N, et al, 2022. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM—a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28, 844–851.

Gordon C, and REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19 – Preliminary report. 2021. 2021.01.07.21249390.

Hermine O, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. *JAMA Internal Medicine*. 2021; 181, 32.

Hermine O, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *eClinicalMedicine* 2022; 46, 101362.

Rosas IO, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384, 1503–1516.

Rutgers A, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLOS ONE*. 2022; 17, e0271807.

Salama C, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384, 20–30.

Soin AS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; 9, 511–521.

Veiga VC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021; n84.
Wang D, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021; 15, 486–494.
Fonte: elaboração própria.

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar

REFERÊNCIAS

1. Akl EA, Morgan RL, Rooney AA, et al. Developing trustworthy recommendations as part of an urgent response (1-2 weeks): a GRADE concept paper. *J Clin Epidemiol* 2021;129:1-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.09.037
2. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
3. World Health Organization - WHO. Therapeutics and COVID-19 2022 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340374/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> accessed 10 de junho de 2022 2022.
4. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines 2022 [Available from: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines> accessed 10 de junho de 2022.
5. Bhimraj A MR, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2022 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> accessed maio de 2022 2022.
6. Falavigna M, Stein C, Amaral J, et al. Brazilian Guidelines for the pharmacological treatment of patients hospitalized with COVID-19: Joint guideline of Associação Brasileira de Medicina de Emergência, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2022;34(1):1-12. doi: 10.5935/0103-507X.20220001-pt
7. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations> accessed 10 de junho de 2022 2022.
8. National Institutes of Health - NIH. COVID-19 Treatment Guidelines 2022 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> accessed 10 de junho de 2022 2022.
9. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Critical Care Medicine* 2021;49(3):e219-e34. doi: 10.1097/ccm.0000000000004899
10. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *European Respiratory Journal* 2022;60(2):2200803. doi: 10.1183/13993003.00803-2022
11. Cuker A, Tseng EK, Schunemann HJ, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: March 2022 update on the use of anticoagulation in critically ill patients. *Blood Adv* 2022;6(17):4975-82. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007940

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

12. Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. 2021 update of the EULAR points to consider on the use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2022;81(1):34-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221366 [published Online First: 20211007]
13. **BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 Capítulo 2: Tratamento medicamentoso. .**
14. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmap.org> accessed 10 de maio de 2021 2021.
15. Lotfi T, Stevens A, Akl EA, et al. Getting trustworthy guidelines into the hands of decision-makers and supporting their consideration of contextual factors for implementation globally: recommendation mapping of COVID-19 guidelines. *J Clin Epidemiol* 2021 doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.034 [published Online First: 2021/04/10]
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf accessed 10 de maio de 2021.
17. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;385(9):790-802. doi: 10.1056/nejmoa2105911
18. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;385(9):777-89. doi: 10.1056/nejmoa2103417
19. Lemos ACB, Do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research* 2020;196:359-66. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026
20. Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2021;19(9):2225-34. doi: 10.1111/jth.15450
21. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2021;325(16):1620. doi: 10.1001/jama.2021.4152
22. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021:n2400. doi: 10.1136/bmj.n2400
23. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine* 2021;181(12):1612. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203
24. Lopes RD, De Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2021;397(10291):2253-63. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01203-4
25. Morici N, Podda G, Birocchi S, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *European Journal of Clinical Investigation* 2022;52(5) doi: 10.1111/eci.13735
26. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al. Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2022;122(02):295-99. doi: 10.1055/a-1667-7534
27. Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6(4) doi: 10.1002/rth2.12712
 28. Investigators I, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(16):1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152 [published Online First: 2021/03/19]
 29. Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, et al. Validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(2):296-300. doi: 10.1002/rth2.12486
 30. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140(3):706-14. doi: 10.1378/chest.10-1944 [published Online First: 2011/03/26]
 31. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x [published Online First: 2010/08/27]
 32. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2020;26(12):1622-29. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016 [published Online First: 2020/07/28]
 33. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (N Y)* 2020;1(1):114-27.e3. doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001 [published Online First: 06/05]
 34. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study. *PLoS One* 2020;15(8):e0237693-e93. doi: 10.1371/journal.pone.0237693
 35. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *Jama* 2020;323(24):2493-502. doi: 10.1001/jama.2020.8630 [published Online First: 2020/05/12]
 36. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet (London, England)* 2020;396(10256):959-67. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31862-6 [published Online First: 2020/09/09]
 37. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2041-52. doi: 10.1056/NEJMoa2019014 [published Online First: 2020/07/25]
 38. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50(4):384-84. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006 [published Online First: 03/30]
 39. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020:2020.04.02.20047050.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

doi: 10.1101/2020.04.02.20047050

40. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* 2020;316:280-84. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.036 [published Online First: 05/19]
41. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Relatório de Recomendação: Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva, 2022.
42. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994 [published Online First: 20201211]
43. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1407-18. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00331-3 [published Online First: 20210901]
44. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(4):327-36. doi: 10.1016/s2213-2600(22)00006-6 [published Online First: 20220203]
45. Group RC. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2022;400(10349):359-68. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6
46. Horby PW, Emberson JR, Mafham M, et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv* 2022:2022.03.02.22271623. doi: 10.1101/2022.03.02.22271623
47. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2022;399(10325):665-76. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00163-5
48. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, et al. Casirivimab and imdevimab for the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2022:2021.11.05.21265656. doi: 10.1101/2021.11.05.21265656
49. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.07.15.20151852. doi: 10.1101/2020.07.15.20151852
50. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324(21):2165-76. doi: 10.1001/jama.2020.22240 [published Online First: 2020/11/10]
51. Chen J, Liu D, Liu L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Zhejiang University Medical sciences* 2020;49(2):215-19. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03 [published Online First: 2020/05/12]
52. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.03.22.20040758. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758
53. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *Bmj* 2020;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849 [published Online First: 2020/05/16]
54. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020:2020.04.10.20060699. doi: 10.1101/2020.04.10.20060699
55. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2020;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136 [published Online First: 2020/06/25]
56. Horby PW, Campbell M, Spata E, et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.05.18.21257267. doi: 10.1101/2021.05.18.21257267
57. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open* 2021;7(1):e001455. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001455
58. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4
59. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease-19 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. *European Respiratory Journal* 2021:2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021
60. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
61. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-16. doi: 10.1001/jama.2020.17021
62. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023
63. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal (UpToDate) [Available from: https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal?search=Comparison%20of%20systemic%20glucocorticoid%20preparations&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 accessed 14 de maio de 2021.
64. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). *medRxiv* 2020:2020.07.07.20145979. doi: 10.1101/2020.07.07.20145979
65. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv* 2020:2020.10.26.20219345. doi: 10.1101/2020.10.26.20219345
66. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* 2021;159(1):85-92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009 [published Online First: 2020/10/17]
67. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021;32:100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720 [published Online First: 2021/01/27]
68. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2021;103:214-16. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191 [published Online First: 2020/12/06]
69. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, et al. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC Journal of Medical Science* 2020;14(2):002.
70. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* 2020;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
71. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;382(19):1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
72. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2020;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32013-4 [published Online First: 2020/10/09]
73. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020:2020.10.15.20209817. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817
74. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324(5):460-70. doi: 10.1001/jama.2020.10044 [published Online First: 2020/06/04]
75. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.07.01.20139857. doi: 10.1101/2020.07.01.20139857
76. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv* 2020:2020.11.02.20224303. doi: 10.1101/2020.11.02.20224303
77. Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.08.26.20182444. doi: 10.1101/2020.08.26.20182444
78. Libster R, Marc GP, Wappner D, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. *medRxiv* 2020:2020.11.20.20234013. doi: 10.1101/2020.11.20.20234013
79. Horby PW, Estcourt L, Peto L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.03.09.21252736. doi: 10.1101/2021.03.09.21252736
80. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1888-97. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028 [published Online First: 07/19]
81. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(7):619-29. doi: 10.1056/NEJMoa2031304 [published Online First: 2020/11/25]
82. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *medRxiv*

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- 2021:2021.03.12.21253373. doi: 10.1101/2021.03.12.21253373
83. Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *Cmaj* 2022;194(7):E242-e51. doi: 10.1503/cmaj.211698 [published Online First: 20220119]
84. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22(2):209-21. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00485-0 [published Online First: 20210914]
85. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *The Lancet* 2022;399(10339):1941-53. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00519-0
86. Abd-Elsalam S, Salama M, Soliman S, et al. Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg* 2021;106(3):886-90. doi: 10.4269/ajtmh.21-0606 [published Online First: 20210910]
87. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020;395(10236):1569-78. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31022-9
88. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764 [published Online First: 20201008]
89. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324(11):1048-57. doi: 10.1001/jama.2020.16349 [published Online First: 2020/08/22]
90. Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth* 2021;65(Suppl 1):S41-s46. doi: 10.4103/ija.IJA_149_21 [published Online First: 20210320]
91. **BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Relatório de Recomendação: Tocilizumabe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados.**
92. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med* 2021;15(3):486-94. doi: 10.1007/s11684-020-0824-3 [published Online First: 20210309]
93. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *Bmj* 2021;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84 [published Online First: 20210120]
94. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(5):511-21. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00081-3 [published Online First: 20210304]
95. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340 [published Online First: 20201217]
96. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(16):1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 [published Online First: 20210225]
97. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- controlled trial (COVACTA). *EClinicalMedicine* 2022;47:101409. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101409 [published Online First: 20220421]
98. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J* 2022 doi: 10.1183/13993003.02523-2021 [published Online First: 20220203]
99. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
100. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine* 2022;46:101362. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101362 [published Online First: 20220325]
101. Gordon AC, Angus DC, Derde LPG. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. Reply. *N Engl J Med* 2021;385(12):1147-49. doi: 10.1056/NEJMc2108482 [published Online First: 20210818]
102. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1427-38. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00377-5 [published Online First: 20211029]
103. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(6):844-51. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.027 [published Online First: 20220305]
104. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):1637-45. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0
105. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(24):2333-44. doi: 10.1056/NEJMoa2028836 [published Online First: 20201021]
106. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
107. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS One* 2022;17(8):e0271807. doi: 10.1371/journal.pone.0271807 [published Online First: 20220812]
108. Abani O AA, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):1637-45. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0 [published Online First: 2021/05/03]
109. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv* 2021:2021.01.07.21249390. doi: 10.1101/2021.01.07.21249390

ESTRATÉGIAS DE BUSCA

1. Anticoagulantes

P: pacientes hospitalizados com COVID-19;

I: anticoagulantes;

C: cuidados usuais;

O: mortalidade, eventos trombóticos, hemorragia grave, desfecho composto, e dias livres de suporte orgânico.

Tabela 43. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre anticoagulantes

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 09 de junho de 2022)		Resultados
#1	("COVID-19"[Mesh] OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	262.740
#2	("Anticoagulants"[Mesh]) OR "Anticoagulants" OR "Anticoagulation Agents" OR "Agents, Anticoagulation" OR "Anticoagulant Agents" OR "Agents, Anticoagulant" OR "Anticoagulant Drugs" OR "Drugs, Anticoagulant" OR "Anticoagulant" OR "Indirect Thrombin Inhibitors" OR "Inhibitors, Indirect Thrombin" OR "Thrombin Inhibitors, Indirect" OR ("Rivaroxaban"[Mesh]) OR "Rivaroxaban" OR "5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide" OR "Xarelto" OR "BAY 59-7939" OR "BAY 59 7939" OR ("Heparin"[Mesh]) OR "Heparin" OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparin, Unfractionated" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin, Sodium" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin" OR ("Warfarin"[Mesh]) OR "Warfarin" OR "4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one" OR "Apo-Warfarin" OR "Aldocumar" OR "Gen-Warfarin" OR "Warfant" OR "Coumadin" OR "Marevan"	309.437

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 09 de junho de 2022)		Resultados
	OR "Warfarin Potassium" OR "Potassium, Warfarin" OR "Warfarin Sodium" OR "Sodium, Warfarin" OR "Coumadine" OR "Tedicumar" OR ("Enoxaparin"[Mesh]) OR "Enoxaparin" OR "Enoxaparine" OR "PK-10,169" OR "PK 10,169" OR "PK10,169" OR "PK-10169" OR "PK 10169" OR "PK10169" OR "EMT-967" OR "EMT 967" OR "EMT967" OR "Lovenox" OR "Clexane" OR "EMT-966" OR "EMT 966" OR "EMT966" OR ("Dabigatran"[Mesh]) OR "Dabigatran" OR "N-((2-(((4-(aminoiminomethyl)phenyl)amino)methyl)-1- methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl)-N-2-pyridinyl-beta-alanine" OR "BIBR 1048" OR "Pradaxa" OR "Dabigatran Etxilate" OR "Etxilate, Dabigatran" OR "Dabigatran Etxilate Mesylate" OR "Etxilate Mesylate, Dabigatran" OR "Mesylate, Dabigatran Etxilate" OR ("Fondaparinux"[Mesh]) OR "Fondaparinux" OR "Fondaparinux Sodium" OR "Quixidar" OR "Arixtra" OR ("edoxaban" [Supplementary Concept]) OR "edoxaban" OR ("Factor Xa Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "Factor Xa Inhibitors" OR ("apixaban" [Supplementary Concept]) OR "apixaban" OR "Eliquis" OR "BMS 562247" OR "BMS562247" OR "BMS-562247"	
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,975.628
#4	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2021/10/1	357

2. Baricitinibe

P: pacientes hospitalizados com COVID-19;

I: baricitinibe;

C: cuidados usuais;

O: mortalidade, alta hospitalar, tempo até a alta, tempo de recuperação, necessidade de ventilação mecânica ou óbito, e eventos adversos gerais e graves.

Tabela 44. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre baricitinibe.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 21 de junho de 2022)		Resultados
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID- 19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019- nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19"	266.642

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

	Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	
#2	("baricitinib" [Supplementary Concept]) OR baricitinib	894
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,975.628
#4	#1 AND #2 AND #3	121
Busca estruturada - MedRxiv (data de realização da busca: 21 de junho de 2022)		
	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "COVID-19") AND ("baricitinib")	125

3. Casirivimabe + imdevimabe

P: pacientes hospitalizados com COVID-19

I: casirivimabe + imdevimabe

C: cuidados usuais

O: mortalidade, alta hospitalar, tempo até a alta, necessidade de ventilação mecânica, e eventos adversos gerais e graves.

Tabela 45. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre casirivimabe + imdevimabe.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 21 de junho de 2022)		Resultados
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	264.642
#2	("casirivimab and imdevimab drug combination" [Supplementary Concept]) OR "casirivimab and imdevimab drug combination" OR "casirivimab-imdevimab" OR "casirivimab plus imdevimab" OR "casirivimab, imdevimab drug combination" OR "casirivimab and imdevimab" OR "REGN-COV" OR "REGN-COV2" OR "REGN-COV-2" OR "REGN10987 and REGN10933 mixture"	180
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,975.628
#4	#1 AND #2 AND #3	65

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

#5	#4 Filters: from 2021/6/1	50
----	---------------------------	----

4. Remdesivir

P: pacientes hospitalizados com COVID-19

I: remdesivir

C: cuidados usuais

O: mortalidade, tempo até a alta, necessidade de ventilação mecânica, e eventos adversos gerais e graves.

Tabela 46. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre remdesivir.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 14 de junho de 2022)		Resultados
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	264.642
#2	("remdesivir" [Supplementary Concept]) OR remdesivir	2.860
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,975.628
#4	#1 AND #2 AND #3	944
#5	#4 Filters: from 2021/6/14	389

