

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº 638

Junho/2021

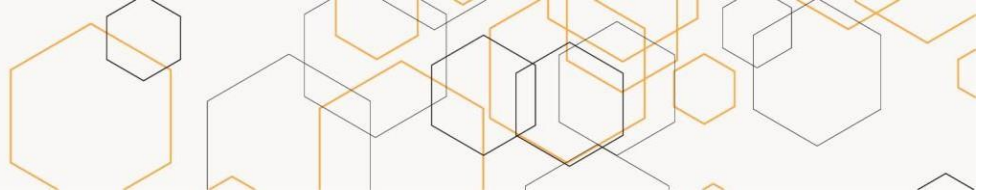
Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do
Paciente com COVID-19 –
Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso



MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

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



2021 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 - SCTIIE Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

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

Site:<http://conitec.gov.br/>

E-mail:conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS
Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Grupo Elaborador

Alexandre Prehn Zavascki - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Ana Paula da Rocha Freitas - Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE)

Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Cinara Stein - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Clovis Arns da Cunha - Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)

Débora Dalmas Gräf - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Felipe Dal-Pizzol - Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Flávia Ribeiro Machado - Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Hélio Penna Guimarães - Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE)

José Luis Gomes do Amaral - Associação Médica Brasileira (AMB)

José Tadeu Monteiro - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)

Juliana Carvalho Ferreira - Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Karlyse Claudino Belli - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Luciano César Pontes de Azevedo - Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Maicon Falavigna - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Marcone Lima Sobreira - Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare (SBACV)

Maria Beatriz Souza Dias - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e Hospital Sírio-Libanês

Maura Salaroli de Oliveira - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e Hospital Sírio-Libanês

Michelle Silva Nunes - Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Ricardo Machado Xavier - Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)

Suzana Lobo - Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Rosemeri Maurici da Silva - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)

Verônica Colpani - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Viviane Cordeiro Veiga - Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Brígida Dias Fernandes – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Klébya Hellen Dantas de Oliveira – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP)

Clementina Corah Lucas Prado – Assessora Técnica DGITIS/SCTIE/MS

Maicon Falavigna - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo 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).

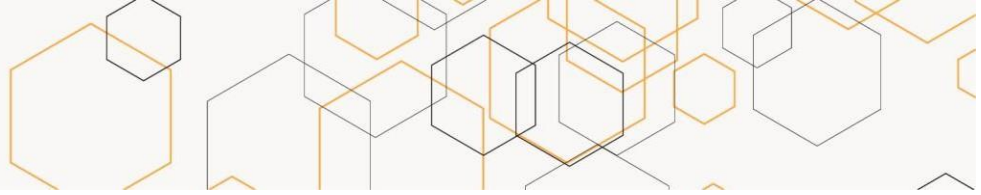
Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário 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, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 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.

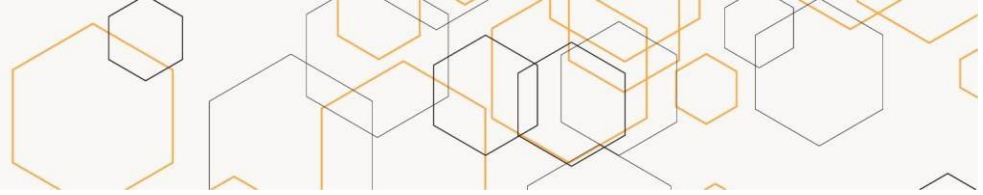
Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, 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 elaborado a partir de evidências científicas diretas e indiretas, e diretrizes nacionais e internacionais sobre o tema, contextualizadas pela experiência clínica dos especialistas envolvidos.

O 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 5ª reunião extraordinária da Conitec, realizada nos dias 12 e 13 de maio de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação destas Diretrizes.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 37/2021, das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19, foi realizada entre os dias 18/05/2021 e 27/05/2021. Foram recebidas 63 contribuições, sendo 59 (93,6%) realizadas por pessoa física e 4 por pessoa jurídica (6,4%). A maioria das contribuições foram realizadas por pessoas ou instituições da região sudeste (38%) e nordeste do País (37%).

Dentre as contribuições de pessoa física, 30 (50,8%) foram enviadas por profissionais de saúde, 19 (32,2%) por interessados no tema, 5 (8,5%) por pacientes e 5 (8,5%) por familiar, amigo ou cuidador de paciente. A maioria destes participantes se declararam brancos, do sexo masculino e com idade entre 40 a 59 anos. No que diz respeito às contribuições de pessoa jurídica, participaram representantes de hospital, empresa e empresa fabricante da tecnologia avaliada.

Das 63 contribuições, 23 (37%) avaliaram a proposta do capítulo 2 destas Diretrizes como muito boa, 21 (33%) como boa, 9 (14%) como regular, 3 (5%) como ruim e 7 (11%) como muito ruim.

Todas as contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. Ressalta-se que, dentre as contribuições recebidas, doze estavam equivocadas, uma vez que o conteúdo era referente a um nível de cuidado não abarcado nestas Diretrizes ou versavam sobre questões normativas, o que não compete às recomendações estabelecidas nestas Diretrizes.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas (Quadro I). O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileiras_COVID_Capitulo_2_CP_37.pdf

QUADRO I. PRINCIPAIS COMENTÁRIOS APRESENTADOS NA CONSULTA PÚBLICA Nº 37/2021.

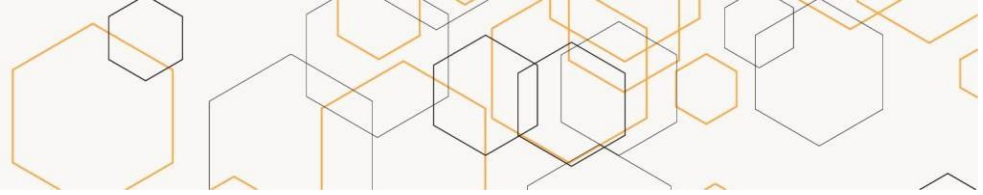
Contribuição	Resposta
Anticoagulantes	
<p>Comentários a respeito dos anticoagulantes:</p> <p><i>“A dose de profilaxia para trombose esta equivocada, , Existe diferenca de dose em pacientes obesos, grupo prevalente no covid, e o texto nao menciona. , Em se tratando de recomendacao deveria se preocupar com a ciencia e pesquisado a dose certa.”</i></p> <p><i>“A inclusão de Rivaroxabana no protocolo”</i></p>	<p>Recomendação não alterada no texto das Diretrizes.</p> <p>As doses preconizadas nestas Diretrizes estão de acordo com as evidências apresentadas, e já contemplam pacientes obesos.</p> <p>Foram incluídas informações sobre o uso de rivaroxabana no texto destas Diretrizes.</p> <p>A rivaroxabana não possui indicação prevista em bula para profilaxia de Tromboembolismo Venoso (TEV) em pacientes clínicos hospitalizados, assim, não foi considerada nestas Diretrizes. Ainda, os resultados do estudo ACTION publicado recentemente mostram que, em pacientes hospitalizados com COVID-19 e elevada concentração de dímero D, a anticoagulação terapêutica com rivaroxabana em pacientes clinicamente estáveis e heparina em pacientes clinicamente instáveis não melhorou os resultados clínicos ou reduziu a mortalidade, e aumentou o sangramento em comparação com trombopprofilaxia com heparina.</p> <p>(Fonte: 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)</p>
Casirivimabe mais imdevimabe	
<p>Comentários a respeito do casirivimabe mais imdevimabe:</p> <p><i>"A indicação para o uso da associação ""casirivimabe e imdevamibe"" deva ser acompanhada do mesmo rigor e cautelas pertinentes aos demais medicamentos. É necessário que estudos clínicos controlados pragmáticos estejam disponíveis inclusive para orientação de dosagens, tempo de uso, taxas de eventos adversos, etc. Apenas assim seria possível desenhar de forma clara em que população e em quais situações clinicas o benéfico do medicamento justificaria sua utilização.”</i></p> <p><i>“A proposta de Diretrizes Brasileiras para Tratamento</i></p>	<p>Recomendação não alterada no texto das Diretrizes.</p> <p>Até o momento não há evidência da associação de carisimabe e imdevimabe para pacientes hospitalizados com COVID-19 e, portanto, a terapia não é recomendada nestas Diretrizes.</p> <p>Sem comentários adicionais.</p>



Contribuição	Resposta
<p><i>Hospitalar do Paciente com COVID-19, objeto desta Consulta Pública, contempla ainda uma referência ao coquetel de anticorpos monoclonais casirivimabe e imdevimabe, sugerindo a não utilização do mesmo em pacientes hospitalizados com COVID-19. O coquetel de casirivimabe e imdevimabe teve seu uso emergencial aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 20 de abril de 2021, para o tratamento de pessoas com 12 anos ou mais, infectadas pelo SARS-CoV-2 que não estão hospitalizadas e tem fatores de risco de progressão para a COVID-19 grave."</i></p>	
<p>Colchicina</p>	
<p>Comentários a respeito do colchicina:</p> <p><i>"Gostaria de excluir a recomendação contrária ao uso da colchicina, pois foi obviamente enviesada pela opinião dos autores. Colocaram apenas 3 artigos de referência sobre isso, ignorando outros, inclusive nacionais, sendo dois pequenos estudos prospectivos e randomizados com resultados positivos e uma CARTA sobre o RECOVERY em que o resultado teria sido NEUTRO, mas são dados não publicados, não revisados, sem análise dos critérios de inclusão e exclusão e sem análise da metodologia. Assim, poderíamos concluir como necessário mais dados, mas jamais recomendar CONTRA seu uso. Devem corrigir este claro erro de análise para manterem a seriedade das demais análises que considero muito bem feitas. Obrigado"</i></p> <p><i>"Em se tratando de outros fármacos para a COVID, chama a atenção a ausência de menção a outros medicamentos que estão sendo usados com sucesso em outros estudos como a colchicina, com descrição de excelentes resultados em pacientes internados como no artigo do grupo da USP Ribeirão Preto"</i></p>	<p>Recomendação das Diretrizes permanece contrária ao uso, elevando a certeza da evidência de baixa para moderada.</p> <p>Na elaboração destas Diretrizes, foi inicialmente considerado o comunicado de imprensa do estudo Recovery, o qual não mostrou benefício do uso da colchicina.</p> <p>Durante a consulta pública, o estudo RECOVERY foi publicado no formato <i>pre print</i>, apresentando informações adicionais, sendo reavaliado pelo grupo elaborador.</p> <p>Nesse estudo, avaliando 11.162 pacientes hospitalizados, a taxa de mortalidade foi de 20% em pacientes usando colchicina e de 19% no grupo controle (RR 1,02 [IC 95% 0,94 a 1,11]; valor-p = 0,63); não houve sinalização de benefício em subgrupos nem em desfechos secundários. Após a publicação final em periódico com revisão por pares, as evidências serão revisadas novamente e as recomendações poderão ser ajustadas conforme necessário.</p> <p>O grupo elaborador considerou essa evidência como globalmente crítica na elaboração da recomendação. Após a reavaliação das evidências, o nível de evidência aumentou de baixo para moderado. O grupo reconhece a existência de outros dois ensaios clínicos randomizados (ECRs), apontados na consulta pública. Estes ECRs totalizam 177 pacientes, apontando para potencial benefício em desfechos secundários, o que pode ser atribuído a vieses aleatórios e/ou sistemáticos. (Fonte: 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:</p>



Contribuição	Resposta
10.1101/2021.05.18.21257267)	
Corticosteroides	
<p>Comentários a respeito dos corticosteroides:</p> <p><i>"Doses inadequadas de corticóide sem individualização para o peso, além de desconsiderar que o NNT para metilprednisolona (7) é menor que o da dexametasona (22), além de melhor biodisponibilidade pulmão-rim.,"</i></p>	<p>Recomendação não alterada no texto das Diretrizes.</p> <p>A recomendação se baseou nas doses avaliadas no estudo RECOVERY. Além disso, revisão sistemática com metanálise conduzida pela Organização Mundial da Saúde demonstrou que a dexametasona possui maior tamanho de efeito. Não há estudos robustos mostrando benefício com a metilprednisolona, estando essa considerada como alternativa na indisponibilidade de dexametasona, em dose equivalente à mesma, que consiste em 6mg/dia de dexametasona, sem individualização por peso. Também se salienta as incertezas em relação às doses mais altas, estando limitado o uso a 20mg de dexametasona por dia, ou seu equivalente, de acordo com estudo CoDex. Essas evidências estão adequadamente apresentadas no documento.</p>
Ivermectina	
<p>Comentários a respeito da ivermectina:</p> <p><i>"Carta da FDA às partes interessadas:...", 10 e abril de 2020., "O Centro de Medicina ... O artigo de pré-publicação da Antiviral Research , " O medicamento aprovado pela FDA IVERMECTINA inibe a replicação do SARS-CoV-2 in vitro?Exoneração de responsabilidade de link externo,". Documenta como o SARS-CoV-2 (o vírus que causa COVID-19) respondeu à IVERMECTINA quando exposto em uma placa de Petri.""</i></p> <p><i>"PRECISA TER MAIS ARTIGOS SOBRE A IVERMECTINA."</i></p> <p><i>"Incluir alerta importante sobre a necessidade de uso de ivermectina para prevenção de estrogiloidíase disseminada uma vez que estamos num país com baixos índices de saneamento básico, alto índice de parasitoses e de pacientes com linfopenia e em uso de corticoterapia em altas doses. "</i></p>	<p>Recomendação não alterada no texto das Diretrizes.</p> <p>A ivermectina foi um dos medicamentos identificados e avaliados por outras diretrizes, tendo recomendação contra o seu uso nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), da <i>Infectious Disease Society of America</i> (IDSA) e da <i>Australian Taskforce</i>; o <i>National Institutes of Health</i> (NIH) não apresentou recomendação nem a favor nem contra, por não haver evidências suficientes.</p> <p>O grupo elaborador reconhece a existência de estudos clínicos sugerindo o uso de ivermectina, assim como de revisões sistemáticas positivas para esse tópico, sendo revisadas durante o processo de consulta pública (Hariyanto, T.I. et al, Ivermectin and outcomes from COVID-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial studies. Rev Med Virol 2021: e2265 doi: 10.1002/rmv.2265; Bryant B, et al. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19&nbsp; Infection: a Systematic Review and Meta-analysis, 18 March 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-317485/v1). As revisões não abordavam exclusivamente pacientes hospitalizados; em geral, em sua maioria, avaliavam pacientes com doença</p>



Contribuição	Resposta
	<p>leve e moderada, possuindo estudos com alto risco de viés. Além disso, as revisões sistemáticas possuíam limitações metodológicas na sua execução (alto risco de viés de acordo com o instrumento ROBIS), apresentando inclusive erros de extração de dados e classificação inadequada dos pacientes nos subgrupos. Os principais estudos em pacientes hospitalizados incluídos nessas revisões estão contemplados na síntese de evidência realizada pela IDSA, revisada em 28 de maio de 2021, sendo utilizada por base no presente documento.</p> <p>O grupo elaborador entende que não há evidências procedentes de ECRs de adequada qualidade metodológica suportando o uso da ivermectina no paciente hospitalizado. Assim, a recomendação do grupo elaborador, no momento, é condicional contra o uso da ivermectina, baseada em nível de evidência muito baixo, sugerindo a inclusão de pacientes em protocolos de pesquisa com adequada aprovação regulatória. Essa recomendação poderá ser modificada com o surgimento de estudos clínicos com adequado rigor metodológico.</p>
<p>Rendesivir</p> <p>Comentários a respeito do rendesivir:</p> <p><i>“Sim. Acho que o REMDESIVIR é uma opção extremamente importante que não foi contemplada corretamente. A medicação é a única droga antiviral contra o Sars-CoV-2 no momento, aprovada pelo FDA e Anvisa, recomendada PARA TODO PACIENTE INTERNADO COM COVID-19 NOS EUA, reduz a progressão da doença em pacientes que começam a necessitar de suporte de oxigênio, reduz tempo de internação, reduz necessidade de oxigênio suplementar, mostrou redução da mortalidade em diversos subgrupos de pacientes, e tem sim a recomendação da IDSA para uso nesses pacientes. O documento precisa ser revisto com URGÊNCIA “</i></p> <p><i>“É importante levar em consideração toda e qualquer manobra de impedir q o paciente progrida para a forma mais grave do Covid, o Remdesivir é aprovado pela Anvisa, FDA e EMA, é o único antiviral aprovado para atuar na fase inicial (fase viremica, replicação do RNA do virus) do Covid-19 nos pacientes hospitalizados em uso de baixo e alto fluxo de O2 com pneumonia,</i></p>	<p>Recomendação das Diretrizes permanece contrária ao uso, reduzindo a certeza da evidência de moderada para baixa.</p> <p>No estudo ACTT-1, houve redução de progressão para ventilação mecânica e redução de mortalidade nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo. Redução de mortalidade não foi observado no estudo SOLIDARITY, com um número maior de pacientes. O grupo elaborador considerou que há incertezas sobre o benefício, portanto, não há justificativa em seu uso de rotina pelos pacientes hospitalizados com COVID-19. Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associado ao elevado custo, baixa disponibilidade e baixa experiência no uso, justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento. O texto foi modificado de forma a capturar mais acuradamente essas incertezas, incluindo que não é possível descartar potencial benefício clinicamente relevante em pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo. Dessa forma, a certeza da evidência que subsidia a</p>



Contribuição	Resposta
<p><i>pacientes acima de 12 anos e 40Kg com resultados importantes no tempo de recuperação (alta hospitalar) reduzindo agravamento dos quadros e liberando leitos para outros pacientes. “</i></p> <p><i>“Sim. Anexadas informações científicas relevantes sobre Remdesivir, o primeiro e até o momento único antiviral aprovado para o tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia da Covid 19.”</i></p> <p><i>“É muito importante adicionar várias opções para os médicos escolherem a medicação de acordo com o perfil de cada paciente. Como por exemplo o Veklury que é aprovado no Brasil para o tratamento da Covid-19.”</i></p> <p><i>“Gostaria que fosse avaliada mais avaliadas a oportunidade de utilização de remdesivir no serviço público também, porque foi utilizado em mais de 3 milhões de pessoas, quase a metade da população mundial. E quando usado logo no início da fase do covid, com o paciente com baixo ou alto fluxo de oxigênio foi excelente o resultado.”</i></p> <p><i>“Veklury é o primeiro e único antiviral aprovado no Brasil pela Anvisa na seguinte indicação: tratamento da doença acusada pelo coronavírus em adultos e adolescentes com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio”</i></p>	<p>recomendação tornou-se baixa.</p> <p>Ressaltamos que o objetivo destas Diretrizes é estabelecer orientações gerais à prática clínica. Profissionais de saúde e instituições possuem sua autonomia quanto à prescrição e à padronização do uso de medicamentos. O remdesivir possui aprovação regulatória para esse uso, contudo, a recomendação aplicável na maioria dos contextos é contra o seu uso de acordo com a justificativa supramencionada.</p>
<p>Tocilizumabe</p> <p>Comentários a respeito do tocilizumabe:</p> <p><i>"Atualmente, tocilizumabe, de nome comercial ACTEMRA®, está aprovado no país para o tratamento de artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil sistêmica, artrite idiopática juvenil poliarticular e arterite de células gigantes, conforme descrito em bula1. Apesar de ser investigado em uma série de ensaios, o tocilizumabe ainda não possui aprovação regulatória para o tratamento de complicações respiratórias ocasionadas pela COVID-19 em nenhum país. [...]</i></p> <p><i>Neste contexto, vale ressaltar que a Roche atende integralmente à legislação brasileira e não realiza, nem apoia nenhuma ação de promoção do uso de tocilizumabe para indicações não aprovadas pela ANVISA. Ainda cabe considerar que o uso off label (não-incluída em bula) de qualquer medicamento, é</i></p>	<p>Recomendação não alterada no texto das Diretrizes. Sem comentários adicionais.</p>

Contribuição	Resposta
<p><i>faculdade exclusiva do médico prescritor, de acordo com termos do Código de Ética Médica. Sendo assim, o médico é quem decide o melhor tratamento para o seu paciente."</i></p>	
<p>Outras contribuições</p>	
<p>Elogios e críticas a proposta:</p> <p><i>"O texto está claro, sucinto e as tabelas apresentando os vieses dos ECR são muito bem feitas."</i></p> <p><i>"De fato, as evidências clínicas de maior força (revisão sistemática, ensaios clínicos) não suportam o uso da hidroxiclороquina/cloroquina para o tratamento de pacientes hospitalizados com covid-19."</i></p> <p><i>"Embora pertinente, sua criação poderia ter acontecido com uma maior antecedência visto que o resultado do consumo indiscriminado de medicação sem comprovação levou a situações mais graves de saúde. "</i></p> <p><i>"Sim. Gostaria de reforçar para que a comissão, CONITEC, banir o uso da cloroquina e hidroxiclороquina para tratamento de pacientes com covid-19 em qualquer estágio da doença, e muito menos para pessoas saudáveis, pelo simples fato de estarem em contato com doentes (família, amigos, gestantes em condições normais, crianças, etc). Acredito que esta comissão já demorou demais para emitir este relatório (14 meses de pandemia) e para se manifestar oficialmente, e agora precisa fazê-lo com rapidez e responsabilidade que deve caracterizá-la. Ressaltar também que não existe evidência científica SUFICIENTE E COMPROVADA mundialmente, que recomende categoricamente o uso destes medicamentos para a cura da doença, portanto seu uso oficializado como um protocolo do Ministério da Saúde no Brasil é um desrespeito à ciência que tanto salvou e salva vidas, há muitos séculos no mundo e não vai ser agora que este país e este Ministério de Saúde vai ignorá-la, por diversos interesses que se afastam da cientificidade</i></p>	<p>Sem comentários adicionais.</p>

Contribuição	Resposta
<i>séria, ética e responsável.”</i>	

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 98ª reunião ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de junho de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, apresentadas no Relatório de Recomendação nº 638. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 633/2021.

AUDIÊNCIA PÚBLICA

Introdução/Contextualização

A Audiência Pública nº 2/2021, realizada no dia 08 de julho de 2021, em formato virtual, transmitido à população geral pelo canal da Conitec no Youtube. A finalidade da audiência pública foi ouvir a sociedade sobre a proposta do segundo capítulo das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19, acerca do tratamento medicamentoso. Foram recebidas contribuições, de modo a reunir mais elementos e subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão sobre o tema. O presente relatório apresenta a compilação das contribuições abordadas na audiência, no intuito de identificar e dar transparência aos seus aspectos mais relevantes.

Contribuições

A Audiência Pública contou com a apresentação de 8 (oito) oradores, assim distribuídos: 1 representação de indústrias farmacêuticas, 1 representação de pacientes, 4 representações de profissionais da saúde, 1 representação de metodologista e 1 representação de gestores do SUS. Cerca de 83 pessoas acompanharam a programação ao vivo. A programação da audiência foi divulgada, antecipadamente, ao público, no sítio eletrônico http://conitec.gov.br/images/Audiencias_Publicas/20210707_Programacao_Audiencia_Publica_02-2021.pdf da Conitec

A seguir, são destacados os principais pontos das contribuições recebidas (Quadro 2). A audiência teve início com abertura e contextualização do assunto pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) Hélio Angotti Neto e pela Assessora Técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) Corah Prado. Em sequência, pessoas de diversos segmentos da sociedade e previamente inscritas foram convidadas para apresentar suas contribuições. Todos os oradores tiveram 5 minutos para expor seus pontos de vista. A gravação da audiência pública está disponível no endereço eletrônico: <https://www.youtube.com/watch?v=wo2fNDINK00>.

QUADRO II. SÍNTESE DAS CONTRIBUIÇÕES DA AUDIÊNCIA PÚBLICA.

Instituição	Contribuições ou questionamentos
Abertura	
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)	O presidente da sessão, Sr. Hélio Angotti Neto, agradeceu a todos que participaram da elaboração das Diretrizes, aos profissionais de saúde que estão trabalhando no enfrentamento da COVID-19 e aos que se voluntariaram para contribuir com a audiência pública. Ressaltou a importância do raciocínio clínico, da saúde baseada em evidências científicas, da experiência clínica, da autonomia médica e da bioética. Acrescentou que as Diretrizes permanecerão em atualização, conforme surgimento de novas evidências.
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS)	A Sra. Corah Prado agradeceu a participação de todos e destacou o trabalho da equipe no intuito de atender aos anseios da população, para incorporação de tecnologias eficazes, seguras e custo-efetivas no SUS.
Representação do grupo elaborador	
Hospital das Clínicas/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	O Prof. Dr. Carlos Carvalho, médico intensivista e pneumologista, contextualizou o processo de elaboração das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do paciente com COVID-19.
Hospital Moinhos de Vento (HMV)	Dr. Maicon Falavigna, médico epidemiologista, apresentou, brevemente a metodologia utilizada para elaboração destas Diretrizes (GRADE Adolopment), bem como as recomendações sumarizadas sobre os medicamentos avaliados. Ressaltou que estas Diretrizes são um documento orientativo e não normativo do tratamento, podendo ser utilizado para guiar as condutas, permitindo que os gestores e profissionais possam ajustar as recomendações de acordo com as suas necessidades locais.
Representação de gestor do SUS	
Secretaria Estadual de Saúde do Amapá (SES/AP)	A Sra. Maracy Andrade, secretária adjunta de enfrentamento à COVID-19 no estado do Amapá, apresentou as práticas relacionadas ao tratamento medicamentoso dos pacientes com COVID-19 no estado do Amapá em comparação com as recomendações realizadas nestas Diretrizes.
Representações das indústrias farmacêuticas	
Gilead Sciences Brasil	O Dr. Eric Bassetti Soares, médico e diretor médico da Gilead Sciences Brasil, discorreu sobre as evidências científicas do uso de rendesivir para o tratamento de pacientes com COVID-19, as recomendações de diretrizes clínicas internacionais e a

Instituição	Contribuições ou questionamentos
	bula do medicamento, comparando com as recomendações destas Diretrizes.
Representação de pacientes	
Usuária do SUS	A Sra. Rosilene Bispo Queiroz, usuária do SUS, descreveu sua experiência enquanto paciente diagnosticada com COVID-19 e ressaltou a importância do diagnóstico correto e tempestivo.
Representação de profissionais de saúde	
Urologista	O Dr. Luís Guilherme Teixeira dos Santos reforçou a importância da autonomia do médico e o caráter orientativo das Diretrizes.
Infectologista	A Dra. Roberta Lacerda Almeida de Miranda Dantas destacou a necessidade de reconsiderar as doses preconizadas de corticosteróides em relação ao peso do paciente, bem como pontuou preocupação em relação aos riscos envolvidos no uso do tocilizumabe. Sobre ivermectina, manifestou preocupação de que os profissionais entendam a recomendação contra seu uso de forma equivocada, pois o medicamento deve ser utilizado para outras condições clínicas, como parasitoses.
Nutricionista	A Sra. Tatiane Souza dos Santos destacou a importância de a alimentação estar em concordância com o uso de medicamentos, para evitar as intercorrências nutricionais dos pacientes com COVID-19. Ao relatar sua experiência familiar de enfrentamento à COVID-19, ressaltou a importância destas Diretrizes para guiar as condutas à luz de evidências clínicas, bem como da despolitização da doença.
Obstetra	A Dra. Priscila Rabello apresentou sua experiência enquanto médica, no cuidado de diversas gestantes e demais pacientes. Ressaltou a necessidade de recomendar a favor do uso de broncodilatadores inalatórios, anticoagulantes, corticosteróides, cloroquina e ivermectina em pacientes com COVID-19, considerando a individualidade de cada paciente.
Representação de metodologista	
Comissão de avaliação de tecnologias em saúde da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo	A Sra. Fernanda Carolina Cruz Evangelista salientou a importância da qualidade metodológica e transparência apresentadas na elaboração destas Diretrizes. Ressaltou que as recomendações necessitarão ser atualizadas conforme surgimento de novas evidências e acrescentou que a característica orientativa do documento não impede a autonomia médica.

Evidências científicas enviadas em virtude da audiência pública

As evidências científicas apresentadas pelos oradores durante a audiência pública foram avaliadas e as revisões sistemáticas foram discutidas pelos especialistas do painel de recomendações. Com relação aos dados sobre assistência a gestantes, ressalta-se que as presentes Diretrizes não abrangem gestantes e pacientes em tratamento ambulatorial ou domiciliar.

A revisão sistemática “*Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection*” (Open Forum Infectious Diseases, 2021, ofab358) foi publicada após a redação desse documento. Analisando os estudos incluídos, muitos apresentam alto risco de viés, com resultados inconsistentes e imprecisos. Avaliando os resultados para pacientes graves (os quais são o perfil de pacientes considerados nestas

Diretrizes), muitos estudos sugerem não significância. Em especial, o único estudo que mostrou significância estatística em pacientes graves foi recentemente retirado devido a questões éticas e à possibilidade de fraude (*Elgazzar et al. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic, 16 November 2020, PREPRINT (Version 2) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v2]*). Ainda, os autores da revisão sistemática descrevem que os estudos incluídos não foram revisados por pares, a maioria foi realizada em populações com apenas infecção leve / moderada, alguns estudos excluíram pacientes com múltiplas comorbidades e há variabilidade nas doses avaliadas. Adicionalmente, os autores reforçam a recomendação dada nestas Diretrizes, citando que, atualmente, a OMS recomenda o uso de ivermectina apenas em ensaios clínicos. Foram apresentados resultados de estudos de coorte que não possuíam qualidade metodológica adequada, não acrescentando substancialmente evidências que pudessem modificar a decisão do painel.

Além disso, foram apresentadas evidências sobre nitazoxamida, vitamina D e anti androgênicos. No entanto, como estas tecnologias não foram consideradas no escopo destas Diretrizes, não houve modificação neste documento.

**PORTARIA SCTIE/MS Nº 5, DE 25 DE JANEIRO DE 2022**

Torna pública a decisão de não aprovar as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento medicamentoso.

Ref.: 25000.068591/2021-86, 0024991338.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não aprovar as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento medicamentoso, tendo em vista os fundamentos apresentados na Nota Técnica nº 3/2022-SCTIE/MS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essas Diretrizes e a Nota Técnica que fundamentou a não aprovação destas estarão disponíveis no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Fica revogada a Portaria SCTIE/MS nº 1, de 20 de janeiro de 2022, publicada no Diário Oficial da União nº 15, de 21 de janeiro de 2022, Seção 1, página 198.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

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 6 de maio de 2021, a OMS havia relatado mais de 172,5 milhões de casos confirmados e mais de 3,7 milhões de óbitos por COVID-19. No Brasil, até 08 de junho de 2021, 17.037.129 casos e 476.792 óbitos por COVID-19 foram confirmados, sendo estimada uma taxa de incidência acumulada de 8.107,2 casos por 100 mil habitantes, e uma taxa de mortalidade acumulada de 226,9 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. Entretanto, cerca de 14% dos casos de COVID-19 evoluem para quadros graves da doença podendo necessitar de oxigenoterapia ou hospitalização, e 5% requerem atendimento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). 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.⁸

Dada a alta morbimortalidade por COVID-19 em um curto período, os sistemas de saúde de todo o mundo enfrentam o desafio de se reorganizar para atender as demandas impostas pela pandemia. Somam-se a isso as incertezas e a variabilidade na prática clínica,⁹ para as quais as evidências científicas não evoluem ao mesmo tempo que as necessidades de saúde exigem. 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 adaptação de recomendações a partir de diretrizes internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais por estudos primários e novas recomendações sempre que necessário (GRADE Adolopment).^{10 11}

Para identificar as questões clínicas de interesse, foram revisadas as tecnologias avaliadas em oito diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da COVID-19, sendo selecionadas as tecnologias 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 foram avaliadas: corticosteroides, anticoagulantes, antimicrobianos, tocilizumabe, cloroquina e hidroxicloroquina, azitromicina, casirivimabe associada ao imdevimabe, rendesivir, plasma convalescente, ivermectina, colchicina e lopinavir + ritonavir. 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 documentos originais sempre que necessário.^{12 13} 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 a questão de interesse. No Apêndice I são apresentados os níveis de evidência e os graus de recomendação, acompanhados de sua interpretação.^{14 15} As diretrizes utilizadas no processo de adaptação foram:

- Organização Mundial da Saúde - OMS: “*Therapeutics and COVID-19 – living guideline*” (março de 2021);⁸

- 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”* (abril de 2021);¹⁶
- Infectious Diseases Society of America – IDSA: *“Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19”* (abril de 2021);¹⁷
- 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”* (maio de 2020);¹⁸
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: *“COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19”* (março de 2021);¹⁹
- National Institutes of Health – NIH: *“COVID-19 Treatment Guidelines”* (abril de 2021);²⁰
- 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);²¹
- European Respiratory Society living guideline – ERS: *“Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline”* (abril de 2021);²²
- American Society of Hematology – ASH: *“ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19”* (outubro de 2020);²³
- European League Against Rheumatism – EULAR: *“EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19”* (janeiro de 2021);²⁴

Ademais, o grupo desenvolvedor destas Diretrizes foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação 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. As seguintes sociedades médicas participaram do desenvolvimento das presentes Diretrizes, endossando suas recomendações:

- Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE);
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB);
- Associação Paulista de Medicina (APM);

- Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculiar (SBACV);
- Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI);
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT);
- Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Entre o fim de março e o início de maio de 2021, o Comitê Gestor organizou sete encontros virtuais por videoconferência com os especialistas para elaborar e discutir as orientações, até a obtenção de um consenso. 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-19.²⁰

Poucas terapias farmacológicas mostraram-se eficazes no tratamento da COVID-19, em pacientes hospitalizados, em especial agindo na resposta imunomodulatória. À exceção de corticosteroides e do tocilizumabe, ambos em pacientes em uso de oxigênio suplementar, 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, baixa experiência de uso e incertezas em relação à efetividade não justificam seu uso de rotina. Da mesma forma, há incertezas sobre o benefício do uso de anticoagulação terapêutica, que, acrescidos do aumento definido no risco de sangramento, impedem que a mesma seja indicada de rotina, devendo ser utilizado em dose de profilaxia para tromboembolismo 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 estão indicadas no tratamento do paciente hospitalizado com COVID-19:

- Anticoagulantes em dose de profilaxia para tromboembolismo venoso, sendo o uso preferencial de heparina não fracionada, na dose de 5.000 UI, subcutânea (SC) 8/8h, enquanto o paciente estiver hospitalizado (ver Erro! Fonte de referência não encontrada.Tabela 1 para ajustes para peso e função renal);
- 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.

Adicionalmente:

- O uso de tocilizumabe pode ser considerado em pacientes em uso recente de cânula nasal de alto fluxo (CNAF) ou ventilação não invasiva (VNI), em franca deterioração clínica. Contudo, atualmente, não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (maio/2021);
- Os antimicrobianos não devem ser utilizados de rotina, devendo ser considerados somente

naqueles pacientes com suspeita de infecção bacteriana associada.

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, lopinavir + ritonavir e plasma convalescente. O benefício clínico identificado em relação ao remdesivir não justifica seu uso de rotina. A ivermectina e a associação de casirivimabe + imdevimabe não possuem evidências que justifiquem seu uso em pacientes com COVID-19 hospitalizados, não devendo ser utilizados nessa população.

O resumo do tratamento medicamentoso está apresentado na Figura 1.

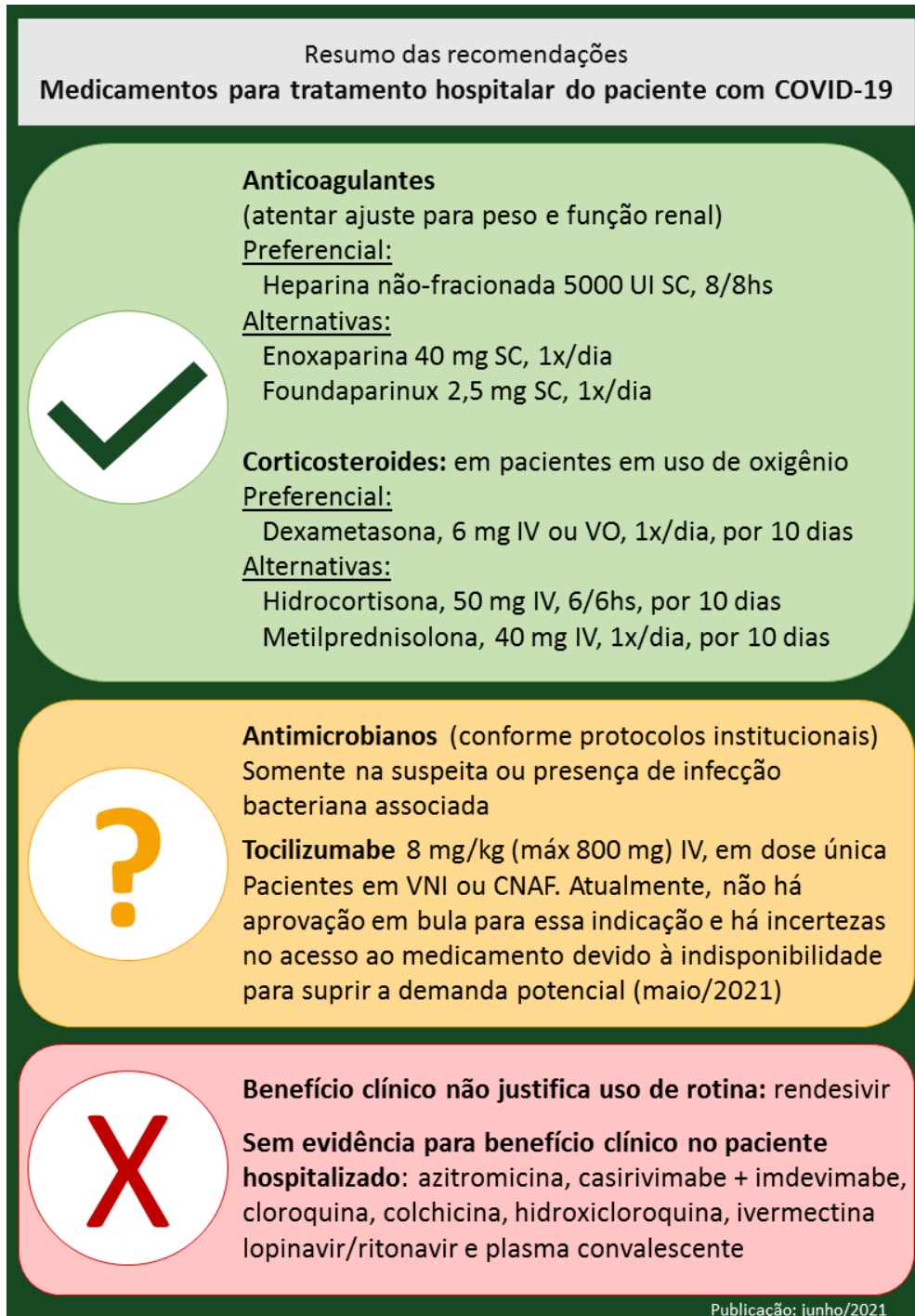


Figura 1: Tratamento medicamentoso do paciente hospitalizado com COVID-19.

A seguir são apresentadas as recomendações detalhadas para cada uma das intervenções. 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. 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 implementação a respeito do uso de corticosteroides no paciente hospitalizados com COVID-19:

- O uso preferencial é da dexametasona, na dose de 6 mg/dia.^{25,26} Se não houver dexametasona disponível, sugerimos os seguintes corticosteroides:
 - Primeira alternativa: Hidrocortisona 50 mg intravenoso (IV), de 6/6hs
 - Segunda alternativa: 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 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 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 metilprednisolona;²⁶
27
- 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 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.

5.2. Anticoagulantes

- 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).

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais e para implementação a respeito do uso de anticoagulantes no paciente hospitalizado com COVID-19:

- Para profilaxia de tromboembolismo venoso sugerimos (doses apresentadas na Tabela 1):
 - Preferencial: Heparina não fracionada (HNF), ou
 - Alternativa 1: Enoxaparina;
 - Alternativa 2: Fondaparinux.
- A profilaxia está contraindicada em pacientes com contagem de plaquetas <30.000 plaquetas por mm³;
- A escolha preferencial da HNF frente à enoxaparina é baseada em menores custos e maior disponibilidade da mesma no momento da elaboração da recomendação, que pode variar ao

longo do tempo e entre as diferentes instituições. A definição de alternativa preferencial pode ser customizada com base nas particularidades de cada instituição;

- Enoxaparina e fondaparinux aparentam ser semelhantes, com a vantagem da enoxaparina possuir maior número de estudos e maior experiência de uso;
- 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 etiologias;
- Evitar fondaparinux em pacientes com peso menor que 50 kg pelo maior risco de sangramento;
- Não há evidência atual de benefício da anticoagulação terapêutica ou do uso de doses intermediárias de anticoagulantes na COVID-19.²⁸ Essas doses conferem aumento do risco de sangramento;
- A rivaroxabana não se mostrou efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, estando associada à maior número potencial de eventos adversos;²⁹
- 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 escore de Pádua e IMPROVE como suporte;³⁰⁻³²
- Manter o uso de anticoagulação em pacientes com indicação clínica específica (ex. fibrilação atrial, tromboembolismo venoso);
- Há estudos em fase de finalização avaliando a anticoagulação no paciente com COVID-19, e essa recomendação poderá ser revista após as suas publicações.^{33 34}

5.3. 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 implementação a respeito do uso de 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, leucocitose 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.

5.4. Tocilizumabe

- **É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo. Contudo, não é possível recomendar o seu uso no momento (junho/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).**

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

- No momento, se houver disponibilidade de tocilizumabe, devem ser priorizados os pacientes que possuem maior potencial de benefício com seu uso. Seguir julgamento clínico, priorizando-se pacientes que apresentem deterioração clínica recente, com início de VNI ou CNAF nas últimas 24hs e risco de progressão para ventilação mecânica (VM). O tocilizumabe deve ser utilizado, preferencialmente, em pacientes com aumento de marcadores

inflamatórios, tais como: proteína C reativa, ferritina e desidrogenase láctica;

- Apesar de estudos mostrarem que há benefício nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo, esse grupo não deve ser priorizado.^{33 35} Esses pacientes devem ser monitorados e, havendo deterioração clínica com necessidade de VNI ou CNAF, passam a ser grupo prioritário para o seu uso;
- Até o presente momento, os estudos não mostraram benefício explícito para pacientes em VM;^{33 35}
- 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 uso do tocilizumabe deve ser preferencial em hospitais que já possuem experiência com o seu uso e com manejo de seus potenciais eventos adversos;
- O tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8 mg/kg, em dose única, IV, respeitando a dose máxima de 800 mg. Não deve ser utilizada uma segunda dose de tocilizumabe enquanto o suprimento desse medicamento não estiver estabilizado;
- Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo o regime recomendado dexametasona 6 mg IV ou VO;³⁵
- Apesar das evidências apresentadas, a indicação desse imunomodulador em pacientes com COVID-19 não é prevista em bula, não tendo sido avaliada pela ANVISA e, até o momento, a detentora do registro não solicitou sua ampliação de uso. Nesse sentido, a própria fabricante do produto alertou para um excesso de demanda que pode prejudicar os pacientes para os quais o medicamento tem indicação estabelecida, principalmente artrite reumatoide grave, devido à potencial falta de estoque do medicamento em consequência da prescrição em casos de COVID-19.

5.5. 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;³⁸⁻⁴⁰
- 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 e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos.

5.6. Casirivimabe e imdevimabe

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

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais a respeito do uso de casirivimabe e imdevimabe no paciente hospitalizado com COVID-19:

- Até o momento, há dados publicados mostrando redução de carga viral em pacientes ambulatoriais; estudos de fase III estão sendo desenvolvidos, com resultados preliminares promissores.^{41 42} Contudo, não há dados avaliando pacientes hospitalizados;
- Além do casirivimabe e imdevimabe, outros anticorpos monoclonais estão sendo estudados para o uso na COVID-19 (bamlanivimabe e etesevimabe), mas não possuem benefício documentado na população de pacientes hospitalizados nem registro sanitário vigente no Brasil;
- A inclusão de pacientes hospitalizados em estudos clínicos avaliando esses anticorpos monoclonais, incluindo casirivimabe e imdevimabe, é estimulada.



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;⁴⁴
- No estudo ACTT-1 houve redução de progressão para ventilação mecânica e redução de mortalidade nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo.⁴⁴ A redução de mortalidade não foi observada no estudo SOLIDARITY, com um número maior de pacientes;⁴⁵
- 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 o 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, baixa disponibilidade e baixa experiência no uso, justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.

5.8. 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;^{29 43 46-49}
- 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	Pacientes em uso de O ₂	6 mg 1x ao dia
Hidrocortisona	IV	Pacientes em uso de O ₂	50 mg de 6/6h
Succinato de Metilprednisolona	IV	Pacientes em uso de O ₂	40 mg 1x/dia
Heparina não fracionada	SC	Dose padrão	5.000 UI 8/8h
	SC	Pacientes com IMC > 40	10.000 UI 12/12h
	SC	Insuficiência renal (ClCr < 30 ml/min)	5.000 UI 12/12h
Enoxaparina	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	60 mg 12/12h
	-	ClCr < 30 ml/min	Não utilizar
Fondaparinux	SC	Dose padrão	2,5 mg 1x/dia
	SC	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 corporal; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; VO: via oral; UI: unidade internacional.
Fonte: Elaboração própria.

7. 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.⁵⁰ 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 2009.⁵¹ Na epidemia do vírus ebola em 2014, foram testadas diversas intervenções, incluindo cloroquina, hidroxicloroquina, favipiravir, imunobiológicos e plasma convalescente, nenhum tendo sua efetividade ou segurança comprovada.⁵²

O entendimento da infecção pelo SARS-CoV-2 e de sua terapêutica evoluiu significativamente ao longo dos últimos 12 meses, 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,^{25 35} enquanto que diversas terapias ineficazes foram descartadas, de forma a promover a economia de recursos com o abandono de seu uso, como o caso da hidroxicloroquina.^{38 39} 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.

Com este documento, espera-se nortear, dentro do contexto nacional, as práticas clínicas do tratamento medicamentoso de pacientes hospitalizados com COVID-19, assegurando 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, como, por exemplo, a disponibilidade dos medicamentos no contexto nacional (seja por fins regulatórios ou de acesso), a aceitabilidade das intervenções por parte da população e dos profissionais de saúde e os custos associados à sua utilização. 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.^{8 17 19 20}

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.

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. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Available from: <https://covid19.who.int/> accessed 11 de maio de 2021.
5. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 8 June 2021 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-june-2021> accessed 08 de junho 2021.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus [Available from: <https://covid.saude.gov.br/> accessed 09 de junho 2021.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
8. World Health Organization - WHO. Therapeutics and COVID-19 2021 [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 maio de 2021.
9. 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]
10. 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
11. 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
12. 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]

13. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmap.org> accessed 10 de maio de 2021 2021.
14. 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
15. 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]
16. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines 2021 [Available from: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines> accessed 10 de maio de 2021.
17. 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 2021 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> accessed 10 de maio de 2021 2021.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
19. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations> accessed 10 de maio de 2021 2021.
20. National Institutes of Health - NIH. COVID-19 Treatment Guidelines 2021 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> accessed 10 de maio de 2021 2021.
21. 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
22. 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
23. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Advances* 2021;5(3):872-88. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763
24. Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021:annrheumdis-2020-219724. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219724
25. 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
26. 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

27. 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
28. 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: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(16):1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152
29. 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
30. 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]
31. 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]
32. 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
33. Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *medRxiv* 2021:2021.03.10.21252749. doi: 10.1101/2021.03.10.21252749
34. Results of interim analyses of Anticoagulation Domain (multi-platform RCT with ATTACC and ACTIV4 trials) - Press release 2021 [Available from: <https://www.remapcap.org/media> accessed 10 de maio de 2021.
35. 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]
36. Roche. Abastecimento e demanda de tocilizumabe no mercado brasileiro 2021 [updated 1 de abril de 2021. Available from: <https://www.roche.com.br/pt/por-dentro-da-roche/esclarecimento-sobre-o-abastecimento-e-a-demanda-de-tocilizumabe-no-mercado-brasileiro.html> accessed 11 de maio de 2021.
37. Associação Médica Brasileira - AMB. Medicções para o tratamento da COVID-19 [Available from: https://amb.org.br/noticias/medicacoes-para-o-tratamento-da-covid-19-cem-covid_amb/ accessed 10 de maio de 2021.
38. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926
39. 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]

40. 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]
41. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;384(3):238-51. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
42. Phase III prevention trial showed subcutaneous administration of investigational antibody cocktail casirivimab and imdevimab reduced risk of symptomatic COVID-19 infections by 81% 2021 [Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-04-12.htm> accessed 10 de maio de 2021 2021.
43. 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
44. 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]
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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]
49. 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
50. Falavigna M, Colpani V, Stein C, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2020;32(2):166-96. doi: 10.5935/0103-507x.20200039 [published Online First: 2020/07/16]
51. 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]
52. 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 da diretriz e detalhamento das recomendações

1. APRESENTAÇÃO

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo desenvolvedor 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 do documento, e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores, e demais potenciais interessados.

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 e no atendimento especializado ambulatorial do SUS.

3. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTA DIRETRIZ

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 internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais e novas recomendações sempre que necessário (GRADE ADOLOPMENT).^{10 11}

Para identificar as questões clínicas de interesse, foram revisadas as tecnologias avaliadas em outras diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da COVID-19. 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.^{12 13}

O grupo desenvolvedor destas Diretrizes foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação 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. As seguintes sociedades médicas participaram do desenvolvimento das presentes Diretrizes, endossando suas recomendações:

- Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE);
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB);
- Associação Paulista de Medicina (APM);
- Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV);
- Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI);
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT);
- Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Entre o fim de março e o início de maio de 2021, o Comitê Gestor organizou sete encontros virtuais por videoconferência com os especialistas para elaborar e discutir as orientações, até a obtenção de um consenso. Os membros do Comitê Gestor e metodologistas não interferiram na elaboração das orientações dos especialistas.

3.1. Síntese e avaliação da certeza da evidência

Os documentos fontes para a identificação de evidências foram diretrizes existentes, não sendo realizadas revisões sistemáticas para as questões desenvolvidas. 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.^{12 13} As diretrizes utilizadas no processo de adaptação foram:

- Organização Mundial da Saúde - OMS: *“Therapeutics and COVID-19 – living guideline”* (março de 2021);⁸
- 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” (abril de 2021);¹⁶

- Infectious Diseases Society of America – IDSA: *“Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19”* (abril de 2021);¹⁷
- 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”* (maio de 2020);⁵⁰
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: *“COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19”* (março de 2021);¹⁹
- National Institutes of Health – NIH: *“COVID-19 Treatment Guidelines”* (abril de 2021);²⁰
- 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).²¹
- European Respiratory Society living guideline – ERS: *“Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline”* (abril de 2021);²²
- American Society of Hematology – ASH: *“ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19”* (outubro de 2020);²³
- European League Against Rheumatism – EULAR: *“EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19”* (janeiro de 2021).²⁴

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, procedeu-se com busca estruturada da literatura, incluindo *pre-prints* e comunicados de imprensa referentes a estudos de grupos consolidados (RECOVERY, SOLIDARITY e REMAP-CAP), quando adequado. 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.
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, 2014.⁵³

3.2. 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, 2014.⁵³

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.

4. ESCOPO DO DOCUMENTO

Para identificar as questões clínicas de interesse foram revisadas as tecnologias avaliadas em outras diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de COVID-19. A busca por diretrizes e recomendações foi realizada inicialmente através da plataforma e-COVID RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.^{12 13} Foram selecionadas seis diretrizes contidas na plataforma, sendo acrescentadas de outras duas por sugestão do grupo elaborador das recomendações.

As diretrizes que foram avaliadas para determinação de escopo estão apresentadas na Tabela 4.


Tabela 4: Diretrizes consultadas para elaboração do documento.

Organização	Título do documento	Data da versão acessada para elaboração da presente diretriz
<i>Organização Mundial da Saúde (OMS)</i>	Therapeutics and COVID-19 – living guideline	Março de 2021
<i>Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce</i>	Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia’s healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines.	Abril de 2021
<i>Infectious Diseases Society of America (IDSA)</i>	Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19.	Abril de 2021
<i>Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)</i>	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	Maio de 2020
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19.	Março de 2021
<i>Society of Critical Care Medicine and Surviving Sepsis Campaign (SCCM/SSC)</i>	Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update.	Março de 2021
<i>National Institutes of Health (NIH)</i>	COVID-19 Treatment Guidelines	Abril de 2021



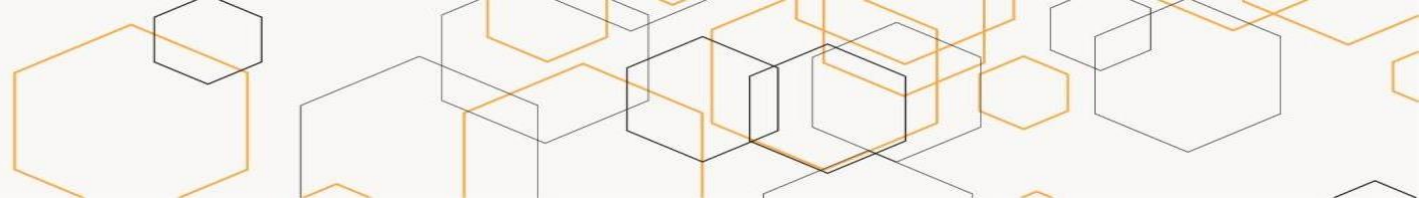
Organização	Título do documento	Data da versão acessada para elaboração da presente diretriz
<i>European Respiratory Society living guideline (ERS)</i>	Management of hospitalized adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline.	Abril de 2021

Fonte: elaboração própria.

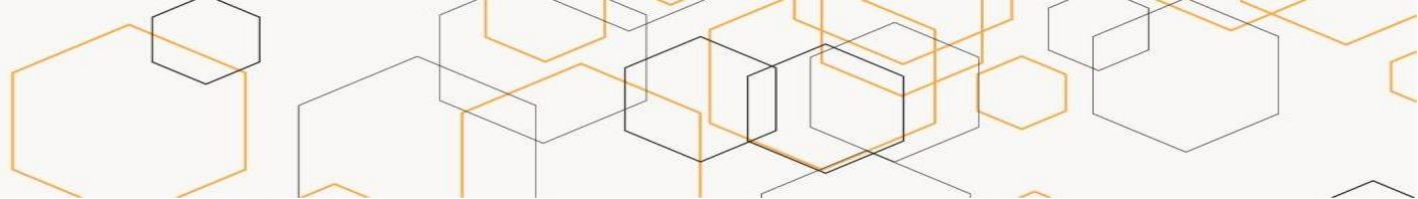
Na Tabela 5, a seguir, são apresentadas todas as tecnologias avaliadas por cada uma das diretrizes.

Tabela 5: Tecnologias avaliadas pelas diretrizes consideradas para a presente diretriz.

Tecnologias	Australian	Infectious Diseases Society of America (IDSA)	Diretrizes Brasileiras	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	SCCM	WHO	NIH	European Respiratory Society	Total
Anakinra	✓						✓		2
Anticoagulantes	✓		✓		✓		✓	✓	5
Anticorpo monoclonal CT-P59	✓								1
Aprepitant	✓								1
Azitromicina	✓		✓	✓				✓	4
Baloxavir marboxil	✓								1
Bamlanivimab	✓	✓					✓		3
Bamlanivimab + etesevimab									0
Baricitinib	✓								1
Baricitinib + remdesivir		✓					✓		2
Baricitinib + remdesivir + corticoesteroides		✓							1
Budesonide	✓								1
Casirivimab + imdevimab							✓		1
Células-tronco mesenquimais de cordão umbilical humano	✓								1
Clarithromycin	✓								1
Cloridrato de bromexina	✓								1
Cloroquina	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	7



Cloroquina + azitromicina		✓	✓				✓	✓	4
Colchicina	✓			✓			✓	✓	4
Glicorticoesteroides	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	8
Darunavir-cobicistat	✓								1
Doxiciclina	✓								1
Dutasteride	✓								1
Enisamium	✓								1
Esteróides (asma/DPOC)	✓								1
Fator estimulador de colônia de granulócitos humanos recombinante	✓								1
Favipiravir	✓								1
Fluvoxamine	✓						✓		2
Fomotide		✓	✓	✓					3
IECA/BRA	✓								1
Imunoglobulina	✓						✓		2
Interferon (B-1a, B-1b, gamma, IFN-κ plus TFF2)	✓						✓	✓	3
Itraconazole	✓								1
Ivermectina	✓	✓					✓	✓	4
Levamisole	✓								1
Lopinavir + ritonavir (Kaletra)	✓	✓	✓				✓	✓	6
Methylprednisolone	✓								1
N-acetylcysteine	✓								1



Nitazoxanide	✓								1
Oseltamivir			✓						1
Peginterferon lambda	✓								1
Plasma	✓	✓				✓		✓	4
REGN-COV2	✓								1
Remdesivir	✓	✓			✓	✓	✓	✓	7
Ruxolitinib	✓							✓	2
Sarilumab	✓				✓			✓	4
Sofosbuvir-daclatasvir 1	✓								1
Sulodexide	✓								1
Suplementação combinada de cofator metabólico	✓								1
Telmisartan	✓								1
Terapias contendo estrogênio	✓								1
Tocilizumabe	✓	✓	✓		✓			✓	6
Tofacitinib								✓	1
Triazavirin	✓								1
Umifenovir	✓								1
Vitamin C	✓							✓	2
Vitamina D análogos (calcifediol / colecalciferol)	✓				✓			✓	3
Zinco	✓							✓	2

Fonte: elaboração própria.

Para o escopo do documento, o grupo selecionou, por consenso, as tecnologias a serem avaliadas com base em: (a) frequência que eram apresentadas nas diferentes diretrizes; (b) relevância para o contexto nacional. Assim, todas as tecnologias que foram avaliadas por, pelo menos, 50% das diretrizes consultadas, exceto o sarilumabe que não está disponível no Brasil. Adicionalmente, foram incluídas recomendações sobre casirivimabe + imdevimabe, devido à sua recente aprovação pela ANVISA; sobre o uso de anticoagulantes e sobre o uso de antimicrobianos, devido à alta variabilidade na prática observada no contexto nacional.

Assim, as seguintes questões foram realizadas:

- **QUESTÃO 1.** DEVEMOS UTILIZAR CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 2.** DEVEMOS UTILIZAR ANTICOAGULANTES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 3.** DEVEMOS UTILIZAR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 4.** DEVEMOS UTILIZAR TOCILIZUMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 5.** DEVEMOS UTILIZAR CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 6.** DEVEMOS UTILIZAR AZITROMICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 7.** DEVEMOS UTILIZAR CASIRIVIMABE + IMDEVIMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 8.** DEVEMOS UTILIZAR REMDESIVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 9.** DEVEMOS UTILIZAR PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 10.** DEVEMOS UTILIZAR IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 11.** DEVEMOS UTILIZAR COLCHICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 12.** DEVEMOS UTILIZAR LOPINAVIR+RITONAVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

5. RECOMENDAÇÕES

O conjunto de recomendações realizadas pelo painel está listado na Tabela 6. 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 6: Resumo das recomendações feitas pelo painel.

Medicamento	Recomendação
Corticosteroides	<u>Recomendação 1.1</u> – 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).
	<u>Recomendação 1.2</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).
Anticoagulantes	<u>Recomendação 2.1</u> – Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação não graduada).
	<u>Recomendação 2.2</u> – Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
Antimicrobianos	<u>Recomendação 3.1</u> – Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).
Tocilizumabe	<u>Recomendação 4.1</u> – É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo, contudo não é possível recomendar no momento (junho/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).
	<u>Recomendação 4.2</u> – Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em ventilação mecânica (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
Cloroquina ou Hidroxicloroquina	<u>Recomendação 5.1</u> – Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Azitromicina	<u>Recomendação 6.1</u> – Recomendamos não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Casirivimabe + imdevimabe	<u>Recomendação 7.1</u> – Sugerimos não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Rendesivir	<u>Recomendação 8.1</u> – Sugerimos não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).
Plasma convalescente	<u>Recomendação 9.1</u> – Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Ivermectina	<u>Recomendação 10.1</u> – Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
Colchicina	<u>Recomendação 11.1</u> – Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Lopinavir+ritonavir	<u>Recomendação 12.1</u> – Recomendamos não utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Fonte: elaboração própria.

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

Recomendação 1.1 – 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).

Recomendação 1.2 – Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes dividem as recomendações em grupos de pacientes em uso ou não de O₂ suplementar, com algumas subdividindo os pacientes em uso de O₂ suplementar de acordo com a gravidade (pacientes críticos, em geral em uso de VM, e pacientes graves, que necessitam de em uso de O₂ suplementar para manter a SaO₂ adequada).

Das diretrizes consideradas, sete recomendaram o uso de corticosteroides, preferencialmente dexametasona, em pacientes com COVID-19 em suplementação de O₂ e não recomendaram o uso em pacientes que não estão em oxigenoterapia. Uma diretriz sugeriu não utilizar

corticosteroides de rotina em pacientes com COVID-19, contudo sua recomendação foi realizada antes da publicação do estudo RECOVERY.

- *Australian Taskforce*: recomenda o uso de dexametasona 6 mg 1x ao dia, intravenoso (IV) ou via oral (VO), por até 10 dias (ou regime alternativo aceitável: hidrocortisona, prednisolona ou metilprednisolona), em pacientes adultos que estão fazendo uso de oxigênio suplementar (incluindo ventilação mecânica) (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, sugere não utilizar dexametasona de rotina em pacientes que não estão em suplementação de oxigênio (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *IDSA*: recomenda o uso de dexametasona em pacientes em estágio crítico (na UTI em uso de VM, ECMO ou em choque séptico) (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Sugere o uso de dexametasona em pacientes em estágio grave ($SpO_2 < 94\%$ em ar ambiente) (recomendação condicional, certeza da evidência moderada) e sugere não usar dexametasona em pacientes não-graves sem necessidade de suplementação de oxigênio (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: sugere não utilizar glicocorticosteroides de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa). Recomendação realizada em maio de 2020, previamente à publicação do estudo RECOVERY, estando desatualizada;
- *NICE*: recomenda o uso de dexametasona em pacientes que necessitam de oxigênio suplementar para atingir níveis adequados de saturação de oxigênio. Também recomenda o uso em pacientes com hipóxia que necessitam oxigênio suplementar, mas que, por algum motivo, não podem receber essa terapia. Alternativamente, hidrocortisona ou prednisolona podem ser utilizados quando a dexametasona não está disponível (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, sugere não utilizar corticosteroides de rotina em pacientes que não necessitam de suplementação de oxigênio (recomendação condicional, certeza da evidência moderada);
- *SSC*: recomenda o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes adultos com COVID-19 grave ou crítica, por um período curto (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Sugere o uso de dexametasona 6 mg por 10 dias em pacientes adultos com COVID-19 grave ou crítica (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);

- *OMS*: recomenda o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19 grave ou crítica (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Em pacientes com COVID-19 não grave, sugere não usar corticosteroides de rotina (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *NIH*: recomenda o uso de dexametasona em pacientes hospitalizados com COVID-19 em suplementação de oxigênio por meio de cânula nasal (graduação BI), através de CNAF ou VNI (graduação AI) e em pacientes que necessitam de VM ou ECMO (graduação AI). Em caso de indisponibilidade da dexametasona, ela pode ser substituída por prednisona, metilprednisolona ou hidrocortisona (graduação BIII). Recomenda não utilizar dexametasona ou outros corticosteroides em pacientes com COVID-19 moderada sem suplementação de oxigênio (graduação All);
- *European Respiratory Society*: recomenda o uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19 em suplementação de oxigênio (recomendação forte, certeza da evidência moderada) e não recomenda o uso em pacientes hospitalizados sem suplementação de O₂ (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 25 de setembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. Os perfis de evidências estão apresentados nas Tabela 8, Tabela 9 e Tabela 10, 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]).²⁵ Demais estudos clínicos seguem resultados semelhantes.^{26 27}

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]).²⁵

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.^{25 26} 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 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: Hidrocortisona, 50mg IV, de 6/6hs;
 - Segunda alternativa: Metilprednisolona 40mg IV, 1x/dia;
 - Outros corticosteroides podem ser utilizados, em doses equivalentes, como prednisona 40mg 1x/dia VO (Tabela 7).
- 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 necessário 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 utilizado doses maiores, limitadas a 20 mg/dia de dexametasona ou 100 mg/dia 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 dexametasona por 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 7: Comparação de glicocorticoides sistêmicos.

Corticosteroides	Doses equivalentes (mg)	Atividade anti-inflamatória (em relação a 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), 2021.⁵⁴

Perfil de evidências:

Tabela 8: 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	Viés de publicação	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.¹⁷

Tabela 9: 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	Viés de publicação	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; Siemieniuk 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.¹⁷

Tabela 10: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 não recebendo oxigênio suplementar?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	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 ^c	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. 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. 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.¹⁷

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

Recomendação 2.1 – Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação não graduada).

Recomendação 2.2 – Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Recomendações de outras diretrizes:

Seis diretrizes sugerem ou recomendam o uso de doses profiláticas de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 e não recomendam o uso terapêutico rotineiro desses medicamentos.

- *American Society of Hematology (ASH)*: sugere o uso de anticoagulação de intensidade profilática em vez de intensidade intermediária ou terapêutica em pacientes com doença crítica relacionada a COVID-19 que não possuem suspeita ou confirmação de tromboembolismo venoso (TEV) (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *Australian Taskforce*: sugere o uso de doses profiláticas de anticoagulantes, de preferência heparina de baixo peso molecular (HBPM) (por exemplo, enoxaparina 40 mg uma vez ao dia ou dalteparina 5000 UI uma vez ao dia) em adultos com COVID-19 moderado, grave ou crítico ou outras indicações, a menos que haja uma contraindicação, tal como risco de sangramento importante. Quando a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) for inferior a 30 mL / min / 1,73m², heparina não fracionada ou doses ajustadas de depuração de HBPM podem ser usadas (por exemplo, enoxaparina 20 mg uma vez ao dia ou dalteparina 2500 UI uma vez ao dia) (consenso de especialistas). Sugere não usar rotineiramente doses terapêuticas de anticoagulantes em pacientes adultos com COVID-19 grave ou crítico. Não há indicação adicional para dosagem terapêutica de anticoagulantes em adultos com COVID-19 grave ou crítico além das melhores práticas atuais (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: recomenda o uso rotineiro de doses

profiláticas de anticoagulantes em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte; certeza da evidência muito baixa). Sugere o uso rotineiro de doses terapêuticas de heparina para o tratamento de COVID-19 (recomendação condicional; certeza da evidência muito baixa);

- *SSC*: recomenda o uso de tratamento farmacológico para profilaxia de TEV em pacientes graves ou críticos com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Sugere não usar rotineiramente anticoagulantes de forma terapêutica fora do ambiente de ensaios clínicos em pacientes graves ou críticos com COVID-19 e sem evidência de TEV (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *NIH*: pacientes hospitalizados com COVID-19 não devem receber alta hospitalar rotineiramente durante a profilaxia de TEV (graduação AIII). A continuação da anticoagulação com um regime aprovado pela agência *Food and Drug Administration* para profilaxia estendida de TEV após a alta hospitalar pode ser considerada para pacientes com baixo risco de sangramento e alto risco de TEV, de acordo com os protocolos para pacientes sem COVID-19 (graduação BI). Adultos não gestantes hospitalizados com COVID-19 devem receber anticoagulação em dose profilática (graduação AIII);
- *European Respiratory Society*: recomenda oferecer uma forma de anticoagulação para pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa), contudo o painel não foi capaz de realizar recomendação em relação ao medicamento a ser utilizado ou dose (profilaxia, intermediária ou anticoagulação terapêutica).

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo ASH, datado de 08 de fevereiro de 2021, contemplando apenas evidências de estudos ambulatoriais. O perfil de evidências é apresentado na Tabela 12. Não estão contempladas nessa avaliação: a) um artigo em *pre-print* e um *press release*, com resultados combinados dos estudos randomizados REMAP-CAP, o ATTACC e o ACTIV4, em pacientes em ventilação mecânica e sem uso de ventilação mecânica, respectivamente; b) o estudo randomizado INSPIRATION avaliando doses profiláticas em comparação a doses intermediárias de anticoagulantes;²⁸ c) o estudo randomizado ACTION avaliando doses terapêuticas e profiláticas em pacientes hospitalizados.²⁹

O REMAP-CAP, ATTACC e ACTIV4 divulgaram resultados preliminares em relação à avaliação da anticoagulação. *Pre-print* com 1.074 pacientes recebendo suporte ventilatório por CNAF, VNI ou VM, randomizados para anticoagulação terapêutica ou para profilaxia padrão, não houve diferença significativa entre os grupos, com o grupo recebendo anticoagulação terapêutica tendo piores resultados em termos absolutos e as análises atingindo critérios de futilidade. Em *press release*, com resultados de 1.772 pacientes hospitalizados, não utilizando CNAF, VNI ou VM, a anticoagulação terapêutica foi superior ao tratamento profilático, avaliado por dias livres de suporte orgânico.³³

O INSPIRATION avaliou os efeitos da dose intermediária (enoxaparina, 1 mg/kg diário) em comparação a dose profilática (enoxaparina, 40 mg/dia) de anticoagulação, em 600 pacientes com COVID-19 admitidos em UTI. Não houve benefício para o desfecho primário, composto por trombose venosa ou arterial, ECMO ou mortalidade em 30 dias (45,7% vs. 44,1%; OR 1,06 [IC 95% 0,76 a 1,48]), com o grupo utilizando dose intermediária tendo maior número de eventos hemorrágicos.²⁸

O estudo ACTION avaliou os efeitos de doses terapêuticas (pacientes estáveis - rivaroxabana oral 20mg ou 15mg diária; pacientes instáveis - dose inicial de enoxaparina subcutânea 1mg/kg 2x/dia ou heparina não fracionada intravenosa; ambas seguidas de rivaroxabana até 30 dias) em comparação a doses profiláticas (enoxaparina ou heparina não fracionada) de anticoagulantes, em 615 pacientes hospitalizados com COVID-19. Não houve benefício para o desfecho primário, composto por tempo até o óbito, duração da hospitalização ou uso de oxigênio suplementar em 30 dias (34,8% vs. 41,3%; *win ratio* 0,86 [IC 95% 0,59 a 1,22]), com o grupo de dose terapêutica tendo maior frequência de sangramento.²⁹

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que há incertezas sobre o benefício do uso de anticoagulantes em doses terapêuticas na COVID-19; adicionalmente, a anticoagulação está associada a aumento do risco de eventos hemorrágicos. Evidências também não mostraram benefício com o uso de doses intermediárias de anticoagulantes.²⁸ Assim, entende-se que não há base para indicar o uso de anticoagulação terapêutica de rotina no momento, devendo essa recomendação ser revista com a publicação de estudos em fase de finalização, como o REMAP-

CAP, o ATTACC e o ACTIV4.^{33 34} Uso de anticoagulantes para profilaxia de tromboembolismo venoso é indicado de rotina. Essas recomendações estão em linha com as recomendações das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Sugerimos os seguintes fármacos, com sua posologia apresentada na Tabela 11:
 - Preferencial: Heparina não fracionada (HNF);
 - Alternativa 1: Enoxaparina;
 - Alternativa 2: Fondaparinux.
- A profilaxia está contraindicada em pacientes com contagem de plaquetas < 30.000 plaquetas por mm³;
- A escolha preferencial da HNF frente à enoxaparina é baseada em menores custos e maior disponibilidade da mesma no momento da elaboração da recomendação, que pode variar ao longo do tempo e entre as diferentes instituições. A definição de alternativa preferencial pode ser customizada com base nas particularidades de cada instituição;
- Enoxaparina e fondaparinux aparentam ser semelhantes, com a vantagem da enoxaparina possuir maior número de estudos e maior experiência de uso;
- Fondaparinux é indicada em pacientes com suspeita ou diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina (HIT) podendo também ser utilizada preferencialmente em pacientes com trombocitopenia devido a outras etiologias;
- Evitar fondaparinux em pacientes com peso menor que 50 kg pelo maior risco de sangramento;
- A rivaroxabana não se mostrou efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, estando associada à maior número potencial de eventos adversos;
- 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 não COVID-19, de acordo com protocolos institucionais, podendo ser utilizado instrumentos como score de Pádua e IMPROVE como suporte;

- Manter o uso de anticoagulação em pacientes com indicação clínica específica (ex. fibrilação atrial, tromboembolismo venoso).

Tabela 11: Posologia de medicamentos anticoagulantes.

Medicamento	Grupo de pacientes	Dose
Heparina não fracionada	Dose padrão	5.000 UI SC 8/8h
	Pacientes com IMC > 40	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	60 mg 12/12h
	ClCr < 30 ml/min	Não utilizar
Fondaparinux	Dose padrão	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; UI: unidades internacionais.

Fonte: elaboração própria.

Perfil de evidências:

Tabela 12: Perfil de evidências - Devemos utilizar anticoagulantes em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com anticoagulantes		Risco com controle	Diferença de risco com anticoagulantes
Mortalidade (seguimento: variação 14 dias para 22 dias)											
(1 estudo observacional)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA			OR 0,73 (0,33 para 1,76)		
Embolismo pulmonar (seguimento: variação 14 dias para 20 dias)											
(1 estudo observacional)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA			OR 0,09 (0,02 para 0,57)		
Trombose venosa profunda da parte superior do membro inferior (extremidade inferior proximal) (seguimento: variação 14 dias para 20 dias)											
(1 estudo observacional)	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA			OR 0,35 (0,06 para 2,02)		
Troboembolismo venoso (seguimento: variação 18 dias para 28 dias)											
(1 estudo observacional)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA			OR 0,87 (0,45 para 1,67)		
Sangramento grave (seguimento: média 16 dias)											
(1 estudo observacional)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA			OR 3,84 (1,44 para 10,21)		

IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances.

a. Viés de seleção, confusão residual e outro risco de viés reduzindo a certeza nos estudos não randomizados.

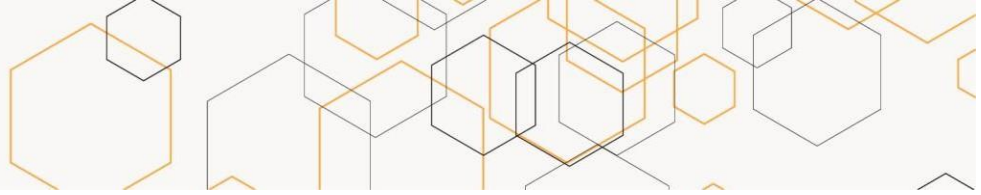
b. Número muito pequeno de eventos e pacientes incluídos nos estudos de intervenção.

c. Estimativa do efeito relativo não é ajustada para potenciais confundidores.

Referências:

American Society of Hematology (ASH). Disponível em: <https://covid19.remap.org/recommendation/87c3e76a-79bd-4183-97ed-c0a0cb89c0df>

Fonte: adaptada da ASH. ²³



QUESTÃO 3. DEVEMOS UTILIZAR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 3.1 – Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, apenas duas avaliaram o uso de antimicrobianos em pacientes com COVID-19:

- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: recomenda o uso de antibacterianos em pacientes com COVID-19 com suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada);
- *NICE*: não indica o uso de antibióticos para prevenir ou tratar pacientes com COVID-19 (recomendação não graduada).

Resumo das evidências:

Não foram encontradas evidências sobre o uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados. A taxa de coinfeção e de infecção secundária em pacientes com COVID-19 é relativamente baixa.⁵⁵

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.⁵⁵

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, leucocitose 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 4. DEVEMOS UTILIZAR TOCILIZUMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 4.1 – É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo, contudo não é possível recomendar no momento (maio/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).

Recomendação 4.2 – Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em ventilação mecânica (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, seis avaliaram o tocilizumabe, onde duas diretrizes recomendam o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, três diretrizes sugerem o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 e uma diretriz sugere não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19. Digno de nota, as diretrizes que indicam o uso possuem recomendações mais recentes, contemplando estudos recentemente publicados

- *Australian Taskforce*: sugere o uso de tocilizumabe para o tratamento de pacientes com COVID-19 que requerem oxigênio suplementar, particularmente onde há evidência de inflamação sistêmica (recomendação condicional, certeza de evidência moderada);
- *IDSA*: sugere o uso de tocilizumabe adicionado ao tratamento padrão (ou seja, esteroides) em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave ou crítico que apresentam marcadores elevados de inflamação sistêmica (recomendação condicional, certeza de evidência baixa);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: sugere não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, certeza de evidência muito baixa);
- *NICE*: recomenda o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam recebendo ou concluíram um curto período de corticosteroides, como dexametasona, sem evidência de infecção bacteriana ou viral (diferente de SARS-CoV-2) podendo ser agravado pelo tocilizumabe. Ainda, necessitando de

oxigênio suplementar e nível de proteína C reativa de 75 mg/L ou mais, ou estão dentro de 48 horas após o início do oxigênio nasal de alto fluxo, pressão positiva contínua nas vias aéreas, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica invasiva (recomendação forte, certeza de evidência moderada);

- *NIH*: recomenda o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19 que foram hospitalizados recentemente e que apresentam necessidades crescentes de oxigênio e inflamação sistêmica (graduação BIIa);
- *European Respiratory Society*: sugere o uso de terapia de anticorpo monoclonal antagonista do receptor de IL-6 para pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitem de oxigênio ou suporte ventilatório (recomendação condicional, certeza de evidência baixo). Além disso, sugere não oferecer terapia de anticorpo monoclonal antagonista do receptor de IL-6 para pacientes que não necessitem de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza de evidência baixa).

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 17 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. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 13, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Foram identificados oito estudos clínicos.⁵⁶⁻⁶³ Entre pacientes hospitalizados, o tocilizumabe apresentou uma tendência na redução de mortalidade aos 28 dias (RR 0,91 [IC 95% 0,79 a 1,04], certeza de evidência moderada) e também demonstrou um menor risco relativo para deterioração clínica, definida como morte, necessidade de ventilação mecânica, ECMO ou admissão na UTI (RR 0,83 [IC 95% 0,77 a 0,89], certeza de evidência moderada), comparado a placebo ou cuidados usuais.

Dois estudos, RECOVERY e REMAP-CAP, contribuíram com maior peso na análise.^{35 64} No estudo RECOVERY, foram randomizados 4116 participantes com hipóxia (saturação de oxigênio < 92% ou em oxigenioterapia) e com evidências de inflamação sistêmica (proteína C-reativa ≥ 75 mg/L) para terapia usual ou terapia usual associada a tocilizumabe intravenoso (1ª dose de 400 a 800 mg, ajustada para o peso; uma segunda dose poderia ser administrada após 12-24h, caso as condições do paciente não melhorassem). A idade dos pacientes foi 64 ± 14 anos, 45% não

estavam recebendo suporte respiratório, exceto oxigenoterapia simples (nove pacientes não estavam recebendo oxigênio na randomização), 41% em suporte respiratório não invasivo (incluindo oxigênio nasal de alto fluxo, via aérea positiva contínua pressão e ventilação não invasiva) e 14% estavam em ventilação mecânica invasiva. O uso do tocilizumabe esteve associado a uma menor taxa de mortalidade (31% vs. 35%; RR 0,85 [IC 95% 0,76 a 0,94]) e maior probabilidade de alta hospitalar vivo em 28 dias (57% vs. 50%; RR 1,22 [IC 95% 1,12 a 1,33]), quando comparado aos cuidados usuais. Entre os pacientes que não estavam em ventilação mecânica invasiva no início do estudo, o uso de tocilizumabe foi associado a um menor risco de progressão para ventilação mecânica ou óbito (35% vs. 42%; RR 0,84 [IC 95% 0,77 a 0,92]) em comparação aos cuidados usuais. O risco de evolução para óbito ou uso de ventilação mecânica também foi menor nos pacientes que receberam tocilizumabe e que estavam sem uso de suporte ventilatório no início do estudo (RR 0,82 [IC 95% 0,69 a 0,96]), assim como nos que estavam em uso de ventilação não invasiva (RR 0,89 [IC 95% 0,80 a 0,98]), quando comparados aos casos em cuidados usuais. O tocilizumabe reduziu o risco de óbito em 28 dias tanto no grupo sem suporte ventilatório (RR 0,81 [IC 95% 0,67 a 0,99]) quanto em ventilação não invasiva (RR 0,86 [IC 95% 0,74 a 1,00]) e, por outro lado, não reduziu a mortalidade entre os pacientes em ventilação mecânica invasiva (RR 0,93 [IC 95% 0,74 a 1,18]) comparado aos cuidados usuais. Digno de nota, o benefício foi observado apenas nos pacientes que estavam em uso de corticosteroides.

O estudo REMAP-CAP avaliou os efeitos do tocilizumabe (8 mg/kg, com um limite de 800 mg, intravenoso; a dose poderia ser repetida caso o paciente apresentasse melhora insuficiente) e do sarilumabe (400 mg, intravenoso) em pacientes críticos com COVID-19, que estivessem recebendo terapia de suporte respiratório ou cardiovascular há no máximo 24h na UTI. Um total de 895 pacientes foram randomizados e o desfecho principal do estudo foi o total de dias livres de suporte respiratório e cardiovascular, sendo calculado o número de dias sem suporte até o dia 21º dia de internação, ou seja, um resultado maior representa uma recuperação mais rápida. A idade dos pacientes foi 61 ± 13 anos e todos os pacientes (exceto 3) estavam recebendo suporte respiratório no momento da randomização, sendo 29% em oxigênio por CNAF, 42% em VNI e 29% em VM. O número médio de dias sem suporte respiratório ou cardiovascular foi de 10 (intervalo interquartil -1 a 16) no grupo tocilizumabe, 11 (intervalo interquartil 0 a 16) no grupo sarilumabe e 0 (intervalo interquartil -1 a 15) no grupo de controle. O OR ajustado para sobrevida intra hospitalar foi de 1,64 (intervalo de credibilidade de 95% 1,14 a 2,35) para tocilizumabe e 2,01 (intervalo de credibilidade de 95% 1,18 a 4,71) para sarilumab, comparados

ao grupo controle. O OR ajustado para sobrevida nos pacientes que estavam em ventilação mecânica foi 1,87 (intervalo de credibilidade de 95% 1,26 a 2,81) e nos em ventilação mecânica foi de 1,51 (intervalo de credibilidade de 95% 0,88 a 2,63).

Justificativa para a recomendação:

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.^{35 56} Contudo, não é possível recomendar de rotina uma vez que não há suprimento do medicamento suficiente para atender a população que poderia potencialmente se beneficiar com a intervenção. Na disponibilidade limitada do medicamento, caso opte-se por seu uso, o mesmo deve ser oferecido para pacientes que apresentem deterioração clínica recente, com início de VNI ou CNAF nas últimas 24hs e risco de progressão para VM. Não há benefício definido para pacientes hospitalizados em uso de VM, assim, no contexto atual, seu uso nessa população não é recomendado.

Apesar das evidências apresentadas, é importante salientar que a prescrição desse imunomodulador em pacientes com COVID-19 não é prevista em bula, não tendo sido avaliado pela ANVISA, com até o momento a detentora do registro não solicitando sua ampliação de uso. Nesse sentido, a própria fabricante do produto alertou para um excesso de demanda que pode prejudicar os pacientes para os quais o medicamento tem indicação estabelecida, principalmente artrite reumatoide grave, pela falta de estoque do fármaco devido à prescrição em casos COVID-19.^{36 37}

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- No momento, se houver disponibilidade de tocilizumabe, devem ser priorizados os pacientes que possuem maior potencial de benefício com seu uso. Seguir julgamento clínico, priorizando-se pacientes que apresentem deterioração clínica recente, com início de VNI ou CNAF nas últimas 24hs e risco de progressão para VM. O tocilizumabe deve ser utilizado preferencialmente em pacientes com aumento de marcadores inflamatórios tais como proteína C reativa, ferritina e desidrogenase láctica.

- Apesar de estudos mostrarem que há benefício nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo, esse grupo não deve ser priorizado. Esses pacientes devem ser monitorados e, havendo deterioração clínica com necessidade de VNI ou CNAF, passam a ser grupo prioritário para o seu uso.
- 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 uso do tocilizumabe deve ser preferencial em hospitais que já possuem experiência com o seu uso e com manejo de seus potenciais eventos adversos.
- O Tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8 mg/kg, em dose única, IV, respeitando a dosagem máxima de 800 mg. Não deve ser utilizada uma segunda dose de tocilizumabe enquanto o suprimento desse medicamento não estiver estabilizado.
- Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo dexametasona 6 mg IV ou VO o regime recomendado.

Perfil de evidências:

Tabela 13: Perfil de evidências - Devemos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Follow-up	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com tocilizumabe		Risco com controle	Diferença de risco com tocilizumabe
Mortalidade (seguimento: variação 28 dias para 30 dias)											
6334 (8 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	893/3054 (29,2%)	810/3280 (24,7%)	RR 0,91 (0,79 para 1,04)	292 por 1.000	26 menos por 1.000 (de 61 menos para 12 mais)
Deterioração clínica (seguimento: variação 14 dias para 30 dias)											
5215 (7 ECRs)	grave ^c	não grave	não grave	não grave ^d	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	939/2503 (37,5%)	799/2712 (29,5%)	RR 0,83 (0,77 para 0,89)	375 por 1.000	64 menos por 1.000 (de 86 menos para 41 menos)
Eventos adversos graves											
2195 (7 ECRs)	grave ^c	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	141/946 (14,9%)	210/1249 (16,8%)	RR 0,89 (0,74 para 1,07)	149 por 1.000	16 menos por 1.000 (de 39 menos para 10 mais)

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

a. Apesar de alguns estudos não serem cegados para os participantes e investigadores, é improvável que afete o desfecho mortalidade.

b. Intervalo de confiança de 95% inclui tanto benefício quanto risco.

c. Em alguns estudos faltou cegamento e, devido ao mecanismo de tocilizumabe (redução do marcador inflamatório), é provável que tenha ocorrido quebra de ocultação nos estudos cegos.

d. Definição de deterioração clínica variou, com todos os estudos incluindo necessidade de ventilação e morte, mas outros estudos incluíram necessidade de admissão na UTI (2 estudos) ou relação PaO₂/FIO₂ inferior a 150 mmHg.

e. 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. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv 2021: Available at:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2.full> [Preprint 9 January 2021].

2. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [Preprint 12 September 2020].

3. 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* 2020; 181(1): 32-40.
 4. 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.
 5. 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* 2020; 181(1): 24-31.
 6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2333-44.
 7. 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.
 8. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258> [Preprint 11 February 2021].
- Fonte: adaptada da IDSA.¹⁷

QUESTÃO 5. DEVEMOS UTILIZAR CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 5.1 – Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, sete fizeram recomendações referentes ao uso de hidroxicloroquina e cloroquina. Nenhuma diretriz recomendou o uso desses medicamentos no tratamento dos pacientes com COVID-19.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência alta);
- *IDSA*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, recomenda não utilizar hidroxicloroquina em associação com azitromicina (recomendação forte, certeza da evidência baixa);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: sugere não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina (CQ) de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *SSC*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em pacientes adultos com COVID-19 grave ou crítica (recomendação forte, certeza da evidência moderada);
- *OMS*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada);
- *NIH*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina (associado ou não ao uso de azitromicina) no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 (graduação AI). Além disso, recomenda não utilizar hidroxicloroquina de alta dose no tratamento de pacientes com COVID-19 (graduação AI);
- *European Respiratory Society*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 (hospitalizados ou não) (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, recomenda não utilizar hidroxicloroquina em associação com azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19

(recomendação condicional, certeza da evidência moderada);

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 14, 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]).^{39 65 66}

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]).⁶⁵

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]).^{39 67-69} 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]).^{39 70 71} 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]).⁷¹

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de hidroxiclороquina ou clороquina em pacientes hospitalizados com COVID-19.^{39 71-76} 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:

Tabela 14: 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	Viés de publicação	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)



Avaliação da certeza						Sumário de Resultados					
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)											
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:

- 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.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med 2020.
- 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.
- 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
- 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
- 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.
- 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.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.
- 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.
- 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.¹⁷

QUESTÃO 6. DEVEMOS UTILIZAR AZITROMICINA (AZ) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, cinco fizeram recomendações referentes ao uso de azitromicina, em associação com hidroxicloroquina ou não. Nenhuma diretriz recomendou o uso desses medicamentos no tratamento dos pacientes com COVID-19.

- *Australian Taskforce*: não recomenda o uso de azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza de evidência baixa);
- *IDSA*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em associação com azitromicina em pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: 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);
- *NIH*: recomenda não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 (graduação AI);
- *European Respiratory Society*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em associação com azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

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 15, 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]).⁷¹⁻⁷³ 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]; valor-p = 0,11).⁴⁰

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]).³⁹ 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.^{74 75} 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.⁷⁶

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.^{40 71 74-76} O medicamento não foi recomendado por diretrizes internacionais.

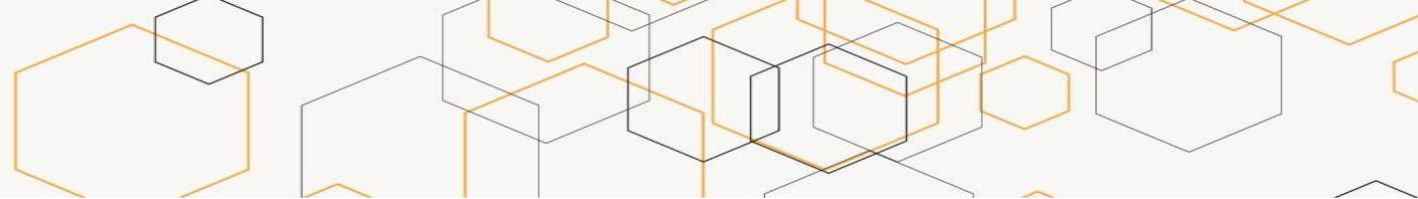
Considerações gerais e para implementação:

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:

Tabela 15: 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	Viés de publicação	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 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
----------------------	-----------------------

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], valor-p = 0,11).

a. As cointervenções 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 cointervenções 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. [Pre-print - 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.¹⁷

QUESTÃO 7. DEVEMOS UTILIZAR CASIRIVIMABE + IMDEVIMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 7.1 – Sugerimos não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes avaliadas, nenhuma avaliou o uso de casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados. A diretriz da NIH realizou recomendação para pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderada.

- *NIH*: recomenda o uso de bamlanivimabe 700 mg + etesevimabe 1.400 mg; ou casirivimabe 1.200 mg + imdevimabe 1.200 mg em pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderada (graduação AIII).

Resumo das evidências:

Não foram identificados estudos clínicos publicados avaliando casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados. Até o momento há dados publicados mostrando redução de carga viral em pacientes ambulatoriais, contudo não há dados avaliando pacientes hospitalizados.

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que não há evidências para subsidiar o uso do casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados, devendo ser estimulada a inclusão de pacientes em estudos clínicos.^{41 77}

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.

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

Recomendação 8.1 – Sugerimos não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, sete avaliaram o rendesivir, onde 5 diretrizes recomendam ou sugerem o uso de rendesivir em alguns perfis de pacientes hospitalizados com COVID-19.

- *Australian Taskforce*: sugere o uso de rendesivir para o tratamento de adultos hospitalizados com COVID-19 moderada a grave que não requerem ventilação (recomendação condicional, certeza da evidência moderada). Recomenda não iniciar rendesivir para o tratamento de adultos hospitalizados com COVID-19 em ventilação (recomendação forte, certeza da evidência baixa);
- *IDSA*: sugere o uso de rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave (recomendação condicional, certeza da evidência moderada). Sugere o uso de rendesivir por 5 dias, ao invés de 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar, mas que não estejam em ventilação mecânica ou ECMO (recomendação condicional, certeza da evidência baixa). Recomenda não usar rendesivir como rotina em pacientes com COVID-19 admitidos no hospital sem uso de oxigênio suplementar e saturação de oxigênio > 94% em ar ambiente (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *NICE*: sugere utilizar rendesivir por 5 dias para tratamento de pneumonia em pacientes que estejam hospitalizados e em uso de oxigênio suplementar, mas que não estejam em ventilação mecânica invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada). Recomenda não usar rendesivir para tratamento de pneumonia em pacientes hospitalizados com COVID-19 e que estejam em uso

de ventilação mecânica invasiva, com exceção do cenário de pesquisa (recomendação forte, certeza da evidência moderada);

- *SSC*: sugere usar remdesivir intravenoso em pacientes adultos com COVID-19 grave que não estejam em ventilação mecânica (recomendação fraca, certeza de evidência moderada). Sugere não usar remdesivir intravenoso em pacientes críticos com COVID-19 que estejam em ventilação mecânica (recomendação fraca, certeza de evidência baixa);
- *OMS*: sugere não usar remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19, independente da severidade da doença (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *NIH*: não há dados suficientes para recomendar ou não recomendar o remdesivir em pacientes hospitalizados que não requerem uso de oxigênio. O uso de remdesivir pode ser apropriado em pacientes que apresentam um alto risco de progressão da doença que não requerem uso de oxigênio. Recomenda o uso de remdesivir para pacientes hospitalizados com COVID-19 que requerem oxigênio suplementar mínimo, mas que não requerem uso de dispositivo de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva ou ECMO (graduação BIIa);
- *European Respiratory Society*: os autores se posicionaram por não realizar recomendações sobre o uso de remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 e que não requerem ventilação mecânica invasiva (sem recomendação, certeza da evidência moderada).

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 8 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. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 16, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Três ECRs avaliaram a efetividade do tratamento com remdesivir em pacientes hospitalizados, em uso de oxigênio suplementar, ou com saturação < 94% em ar ambiente.^{43 44 78} Não houve impacto na mortalidade com o uso de remdesivir (13,5% vs. 14,4%; RR 0,92 [IC 95% 0,77 a 1,10]). Estudo único mostrou redução no tempo até recuperação (RR 1,31 [IC95% 1,12 a 1,52]) e necessidade de ventilação mecânica (12,9% vs. 22,5%; RR 0,57 [IC 95% 0,42 a 0,79]). Redução

na necessidade de ventilação mecânica não foi observada no estudo SOLIDARITY. Avaliação completa sobre o uso do rendesivir para o tratamento de COVID-19 está disponível em nota técnica publicada pelo ministério da saúde.⁷⁹

O estudo SOLIDARITY randomizou 5475 pacientes internados com COVID-19 para tratamento com rendesivir ou placebo, não demonstrando benefício no uso de rendesivir para o desfecho de mortalidade (RR 0,95 [IC 95% 0,81 a 1,11]). As análises de subgrupos foram consistentes com o resultado geral, demonstrando ausência de benefício no tratamento com rendesivir para os pacientes que não estavam em ventilação mecânica (0,86 [IC 95% 0,67 a 1,11]), assim como nos que estavam em uso de suporte ventilatório (1,20 [IC 95% 0,80 a 1,80]) no início do estudo. Os autores também publicaram uma metanálise que incluiu quatro ECRs, corroborando com a ausência de benefício com o uso de rendesivir para o desfecho de mortalidade geral (RR 0,91 [IC 95% 0,79 a 1,05]). Na metanálise, para o subgrupo de pacientes inicialmente sem ventilação, houve tendência para benefício, mas sem obter diferença estatisticamente significativa.⁴⁵

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 o benefício no uso de rendesivir, portanto não há justificativa em seu uso de rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19.^{44 45 78} Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associado ao elevado custo, baixa disponibilidade e baixa experiência no uso, justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.

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 o benefício, portanto não há justificativa

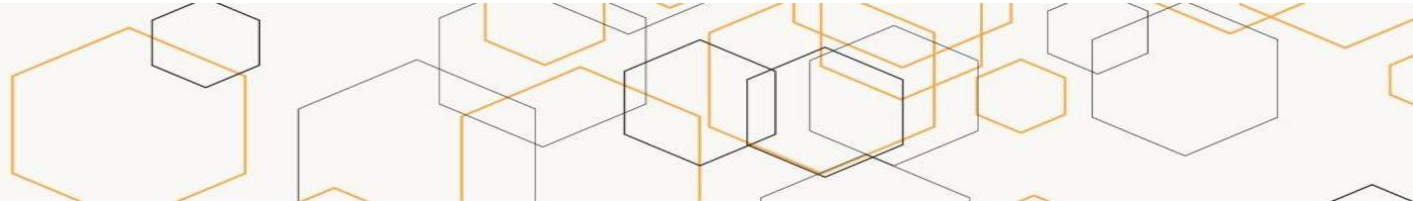


em seu uso de rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associadas ao elevado custo, baixa disponibilidade e baixa experiência no uso, justificam a recomendação condicional contra o uso do remdesivir no momento.

Perfil de evidências:

Tabela 16: Perfil de evidências - Devemos utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com rendesivir		Risco com controle	Diferença de risco com rendesivir
Mortalidade (seguimento: variação 28 dias para 29 dias)											
5319 (3 ECRs)	grave ^{a,b,c}	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	374/2593 (14,4%)	369/2726 (13,5%)	RR 0,92 (0,77 para 1,10)	144 por 1.000	12 menos por 1.000 (de 33 menos para 14 mais)
Tempo para recuperação (seguimento: média 29 dias)											
957 (1 ECR)	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	306/471	345/486	Razão de taxas 1,31 (1,12 para 1,52)	650 por 1.000	97 mais por 1000 paciente(s) por years (de 41 mais para 147 mais)
Melhora clínica (seguimento: média 28 dias)											
236 (1 ECR)	grave ^{a,b}	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	45/78 (57,7%)	103/158 (65,2%)	RR 1,13 (0,91 para 1,41)	577 por 1.000	75 mais por 1.000 (de 52 menos para 237 mais)


Avaliação da certeza
Sumário de Resultados
Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: média 29 dias)

766 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	82/364 (22,5%)	52/402 (12,9%)	RR 0,57 (0,42 para 0,79)	225 por 1.000	97 menos por 1.000 (de 131 menos para 47 menos)
----------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	----------------	----------------	--------------------------------	---------------	---

Eventos adversos graves

1177 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	53/545 (9,7%)	44/632 (7,0%)	RR 0,88 (0,74 para 1,06)	97 por 1.000	12 menos por 1.000 (de 25 menos para 6 mais)
------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	---------------	---------------	--------------------------------	--------------	--

Hospitalização

236 (1 ECR)	não grave ^{a,b}	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	78	158	-	A média hospitalização foi 0	DM 1 mais alto (0.12 mais alto para 1.88 mais alto)
----------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	---------------	----	-----	---	------------------------------------	---

Duração da ventilação mecânica

236 (1 ECR)	não grave ^{a,b}	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	78	158	-	A média duração da ventilação mecânica foi 0	DM 8.5 mais alto (9.14 mais alto para 7.86 mais alto)
----------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	----	-----	---	---	--

DM: diferença da média; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo. * Foi considerada o estudo SOLIDARITY, que mostrou que não observou redução na necessidade de ventilação mecânica para tomada de decisão.

a. As cointervencões recebidas em Wang 2020 incluem: interferon alfa-2b, lopinavir+ritonavir, vasopressores, antibióticos, corticoterapia e foram equilibradas entre os braços.

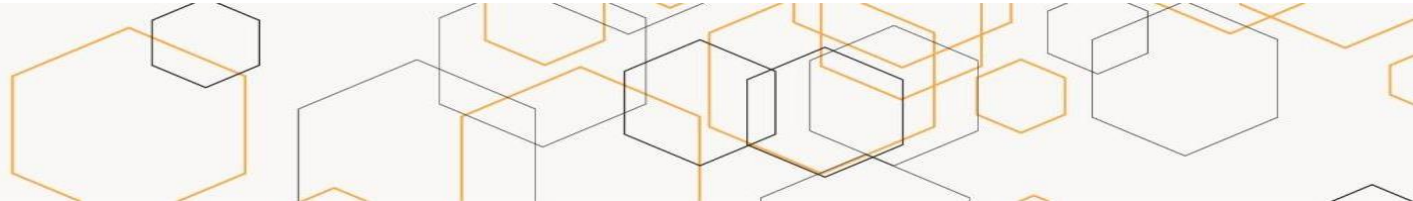
b. Wang 2020 finalizou mais cedo devido à falta de recrutamento. Ensaio iniciado após a redução na apresentação de novos pacientes (a maioria dos pacientes inscritos posteriormente na doença).

c. A análise post-hoc de pacientes com doença grave de Pan 2020 e Beigel 2020 pode introduzir viés.

d. O IC 95% pode não incluir um efeito clinicamente significativo.

e. Poucos eventos não atendem ao tamanho ótimo da informação e sugerem fragilidade na estimativa.

f. O IC 95% não pode excluir o potencial risco ou benefício. Além disso, poucos eventos não atendem ao tamanho ótimo de informação.



Referências:

1. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395(10236):1569-78.
 2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020.
 3. 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 October 2020].
- Fonte: adaptada da IDSA.¹⁷

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

Recomendação 9.1 – Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Recomendações de outras diretrizes:

As quatro diretrizes consideradas não recomendam o uso de plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar plasma convalescente em pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada);
- *IDSA*: sugere não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *SSC*: sugere não utilizar plasma convalescente fora dos ensaios clínicos (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *NIH*: não há dados suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de plasma convalescente de alto título para o tratamento de COVID-19 em pacientes imunossuprimidos. Não recomenda utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 em ventilação mecânica que não têm imunidade prejudicada (graduação AI).

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. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 17, 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.⁸⁰⁻⁸⁴ 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.⁸⁴ 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 VM em pacientes que não estavam em VM na linha de base (28% vs. 29%; RR 0,99 [IC 95% 0,93 a 1,05]).⁴⁶

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%).⁸⁵ 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 intravenoso 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]).^{82 83 86 87}

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o plasma convalescente não é efetivo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa forma não sendo recomendado.^{46 80-87}

Perfil de evidências:

Tabela 17: 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	Viés de publicação	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)	crítico ^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)

Avaliação da certeza						Sumário de Resultados						
(1 estudo observacional)	crítico ^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 à transfusão); 406 eventos hipotensivos sustentados que necessitaram suporte pressórico intravenoso; e 87 eventos tromboembólicos ou trombóticos (55 julgados como não relacionados à transfusão).					

Qualquer evento adverso (RCTs)

673 (4 ECRs)	grave ^d	não grave	não grave	grave ^g	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)
-----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	----------------	-----------------	--------------------------------	------------------	---

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.¹⁷



QUESTÃO 10. DEVEMOS UTILIZAR IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 10.1 – Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, três recomendaram não utilizar ivermectina e uma diretriz não julgou devido a dados insuficientes.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19 fora de estudos randomizados com aprovação ética apropriada (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa);
- *IDSA*: sugere não utilizar ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19 fora do contexto de ensaios clínicos (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *OMS*: recomenda não utilizar ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19 fora do contexto de ensaios clínicos (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa);
- *NIH*: não há dados suficientes para que o painel recomende a favor ou contra o uso de ivermectina para o tratamento de COVID-19.

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. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 18, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Quatro estudos observacionais⁸⁸⁻⁹¹ 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 depuração viral (RR 1,33 [IC 95% 1,00 a 1,78]).^{91 93 94} 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]).⁹¹

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:

Tabela 18: Perfil de evidências - Devemos utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados					
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	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 (NRS)												
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 (ECR) (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.

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.

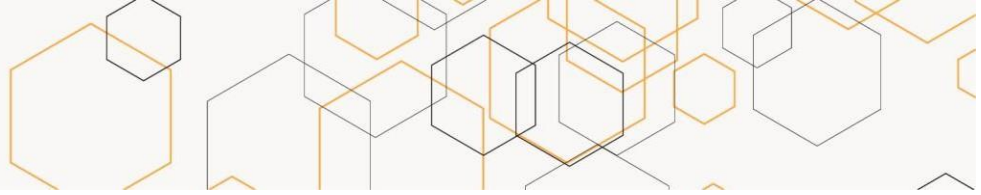
d. Podder 2020 atribuiu participantes com base em números de registro pares ou ímpares. Além disso, 20 pacientes foram excluídos após a randomização sem análise de sensibilidade para explorar desequilíbrio entre os braços de tratamento.

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.¹⁷



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

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

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, três recomendaram não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar colchicina no tratamento de pacientes com COVID-19 fora de estudos randomizados com aprovação ética apropriada (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa);
- *NIH*: recomenda não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados para tratamento de COVID-19 fora do contexto de ensaios clínicos (graduação AIII);
- *European Respiratory Society*: recomenda não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

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. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 19, 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.⁹⁵ 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.^{49 95 96} 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]; valor-p = 0,63), sendo

o estudo precocemente interrompido por futilidade.⁴⁹

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]).^{95 96}

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.^{29 49 95}

Perfil de evidências:

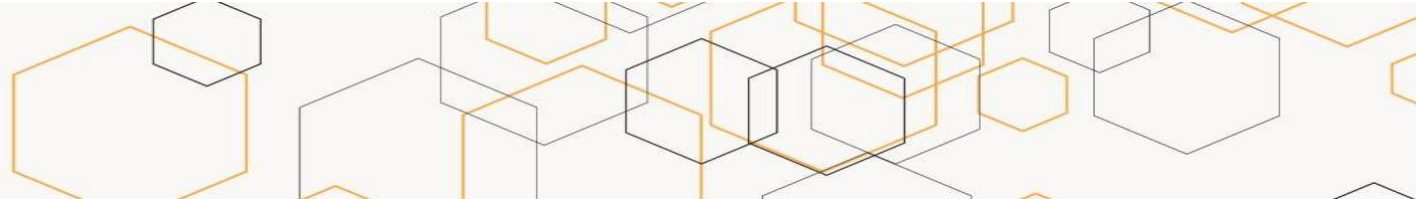
Tabela 19: Perfil de evidências - Devemos utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	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. Deftereos 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.²²

QUESTÃO 12. DEVEMOS UTILIZAR LOPINAVIR+RITONAVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 12.1 – Recomendamos não utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Recomendações de outras diretrizes:

Das oito diretrizes consideradas, seis recomendaram não utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar lopinavir+ritonavir no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
- *IDSA*: recomenda não utilizar a combinação de lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: sugere não utilizar lopinavir+ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, certeza de evidência baixo);
- *OMS*: recomenda não utilizar lopinavir+ritonavir para tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza de evidência moderada);
- *NIH*: recomenda não utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados para tratamento de COVID-19 (graduação AI);
- *European Respiratory Society*: recomenda não utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).

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. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 20, 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])^{45 48 97} ou necessidade de ventilação mecânica invasiva (RR 1,12 [IC 95% 0,93 a 1,34]).^{48 97} 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]).⁹⁷ 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.⁹⁷

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.^{43 48 97}

Perfil de evidências:

Tabela 20: 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	Viés de publicação	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)

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
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.¹⁷

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. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Available from: <https://covid19.who.int/>] accessed 11 de maio de 2021.
5. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 8 June 2021 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-june-2021>] accessed 08 de junho 2021.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus [Available from: <https://covid.saude.gov.br/>] accessed 09 de junho 2021.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
8. World Health Organization - WHO. Therapeutics and COVID-19 2021 [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 maio de 2021.
9. 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]
10. 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
11. 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
12. 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]
13. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmap.org>] accessed 10 de maio de 2021.
14. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía 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

15. 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]
16. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines 2021 [Available from: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines> accessed 10 de maio de 2021.
17. 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 2021 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> accessed 10 de maio de 2021 2021.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
19. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations> accessed 10 de maio de 2021 2021.
20. National Institutes of Health - NIH. COVID-19 Treatment Guidelines 2021 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> accessed 10 de maio de 2021 2021.
21. 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
22. 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
23. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Advances* 2021;5(3):872-88. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763
24. Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;annrheumdis-2020-219724. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219724
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(16):1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152
29. 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
30. 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]
 31. 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]
 32. 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
 33. Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *medRxiv* 2021:2021.03.10.21252749. doi: 10.1101/2021.03.10.21252749
 34. Results of interim analyses of Anticoagulation Domain (multi-platform RCT with ATTACC and ACTIV4 trials) - Press release 2021 [Available from: <https://www.remapcap.org/media> accessed 10 de maio de 2021.
 35. 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]
 36. Roche. Abastecimento e demanda de tocilizumabe no mercado brasileiro 2021 [updated 1 de abril de 2021. Available from: <https://www.roche.com.br/pt/por-dentro-da-roche/esclarecimento-sobre-o-abastecimento-e-a-demanda-de-tocilizumabe-no-mercado-brasileiro.html> accessed 11 de maio de 2021.
 37. Associação Médica Brasileira - AMB. Medicções para o tratamento da COVID-19 [Available from: https://amb.org.br/noticias/medicacoes-para-o-tratamento-da-covid-19-cem-covid_amb/ accessed 10 de maio de 2021.
 38. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926
 39. 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]
 40. 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]
 41. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;384(3):238-51. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
 42. Phase III prevention trial showed subcutaneous administration of investigational antibody cocktail casirivimab and imdevimab reduced risk of symptomatic COVID-19 infections by 81% 2021 [Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-04-12.htm> accessed 10 de maio de 2021 2021.
 43. 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
 44. 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]
45. 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
 46. 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
 47. 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
 48. 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]
 49. 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
 50. Falavigna M, Colpani V, Stein C, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2020;32(2):166-96. doi: 10.5935/0103-507x.20200039 [published Online First: 2020/07/16]
 51. 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]
 52. 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]
 53. 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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf accessed 10 de maio de 2021.
 54. 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.
 55. 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]
 56. 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
 57. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020:2020.08.27.20183442. doi: 10.1101/2020.08.27.20183442
 58. 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
59. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2020;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
60. 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
61. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383(24):2333-44. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
62. 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
63. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.02.11.21249258. doi: 10.1101/2021.02.11.21249258
64. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;384(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433
65. 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
66. 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]
67. 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]
68. 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
69. 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:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849 [published Online First: 2020/05/16]
70. 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
71. 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]
72. 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]
73. 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
74. 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]
75. 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. doi: 10.1101/2020.04.02.20047050
76. 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]
77. Roche. Roche Report Results of Ab Cocktail (Casirivimab + Imdevimab) in P-III REGN-COV 2069 Trial for Symptomatic COVID 19 Infection. 2021 [Available from: <https://pharmashots.com/58368/roche-report-results-of-ab-cocktail-casirivimab-imdevimab-in-p-iii-regn-cov-2069-trial-for-symptomatic-covid-19-infection/>].
78. 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]
79. Brasil. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE. Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 [Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/novembro/18/nt-rendesivir.pdf/> accessed 12 de maio de 2021.
80. 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]
81. 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
82. 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
83. 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
84. 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
85. 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]
86. Simonovich VA, Burgos Prax 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]
87. 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* 2021:2021.03.12.21253373. doi: 10.1101/2021.03.12.21253373
88. 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

89. 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
90. Rajter JC, Sherman MS, Fattah 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]
91. 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* 2021;32:100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720 [published Online First: 2021/01/27]
92. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, et al. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *International Journal of Sciences* 2020;9
93. 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]
94. 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.
95. 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]
96. 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
97. 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

