

Alerta

Monitoramento do **HORIZONTE TECNOLÓGICO**

#11

PAXLOVID

2021

para o tratamento de COVID-19



SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde

REVISÃO INTERNA

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde
Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - Ministério da Saúde
Thaís Conceição Borges - Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Leonard Galvão – Ministério da Saúde
Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

Brasília, Novembro de 2021

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da COVID-19. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA.....	5
1.1 Descrição da tecnologia	5
1.2 Condição clínica	6
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS	8
2.1 Informações sobre registro	8
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde internacionais	9
3. PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO.....	10
3.1 Estratégia de busca	10
3.2 Estudos identificados	11
3.3 Resultados dos ensaios clínicos	11
4. INFORMAÇÕES ADICIONAIS	11
5. PANORAMA DA TECNOLOGIA	14
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	14
REFERÊNCIAS	16
APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados	18

1. A TECNOLOGIA

1.1 Descrição da tecnologia

PAXLOVID™ é um inibidor de protease experimental, constituído por uma associação de PF-07321332 e ritonavir, que está em desenvolvimento para uso potencial na prevenção e tratamento da COVID-19¹. PF-07321332 foi especificamente desenvolvido para o vírus SARS-CoV-2 e atua como um inibidor de protease 3CL (*3-chemotrypsin-like*), também chamada de Mpro, enzima necessária para a replicação viral¹. Esse fármaco inibe a replicação do SARS-CoV-2 em um estágio conhecido como proteólise, que acontece anteriormente à replicação do RNA viral².

Em estudos *in-vitro*, PF-07321332 demonstrou ação antiviral contra diferentes coronavírus humanos e potente seletividade fora do alvo. Em testes *in-vivo*, apresentou perfil de segurança favorável e demonstrou atividade na redução da carga viral pulmonar em um modelo de camundongos infectados com SARS-CoV-2 modificado³. Estudos pré-clínicos não demonstraram evidência de interação mutagênica com o DNA². Em ensaio clínico de fase I com participantes saudáveis, PF-07321332 atingiu concentrações plasmáticas que excederam a potência celular antiviral *in-vitro*⁴.

A associação com o ritonavir interfere na meia vida do PF-07321332, reduzindo sua metabolização e aumentando o período em que o fármaco permanece ativo em concentrações altas no organismo, melhorando o combate ao vírus². PAXLOVID™ está sendo desenvolvido pela farmacêutica Pfizer para administração oral¹.

1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória aguda, causada pelo SARS-CoV-2 ou novo coronavírus, cujos primeiros relatos ocorreram em 2019 na cidade de Wuhan na China⁵. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 em 26 de fevereiro de 2020⁶. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia de COVID-19⁷.

A transmissão do vírus acontece de forma horizontal, de pessoa a pessoa, pelo contato direto ou indireto com secreções contaminadas, geradas ao falar, tossir ou espirrar. Essas secreções podem ser inaladas por outro indivíduo que esteja em distância suficiente para receber um inóculo e iniciar o processo infeccioso⁸. Assim, a contaminação se dá, principalmente, por meio do contato próximo entre pessoas que estão a menos de dois metros de distância uma da outra. Pessoas assintomáticas também podem transmitir o SARS-CoV-2⁹. O tempo médio de incubação, período entre o contato com o vírus e o início dos sintomas, é de quatro a seis dias, sendo que o intervalo pode variar de zero a 24 dias¹⁰.

A apresentação clínica da infecção por SARS-CoV-2 varia amplamente, desde casos assintomáticos, passando por sintomas semelhantes aos da gripe, até quadros graves com a manifestação da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e outras complicações potencialmente fatais. Entre os sintomas da doença, podem ser citados febre, tosse seca, fadiga, perda do olfato ou paladar, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, cefaleia, mialgia, náusea, vômito, diarreia e calafrios. Além disso, sintomas indicativos de doença grave incluem dificuldade respiratória, perda de apetite, confusão mental, dor persistente no tórax e febre elevada (superior a 38°C)^{5,9}. Complicações que podem levar a morte incluem falência respiratória, SRAG, choque séptico, eventos tromboembólicos e falência múltipla de órgãos^{5,11}.

Entre as pessoas que desenvolvem sintomas, a maioria (cerca de 80%) apresenta doença respiratória leve a moderada, recuperando-se sem a necessidade de tratamento ou de internação hospitalar^{5,11}. Aproximadamente

15% evoluem para doença grave e necessitam de suplementação de oxigênio, outras 5% se tornam criticamente doentes e requerem tratamento em unidade de terapia intensiva¹¹. Idosos (idade igual ou superior a 60 anos) e pessoas com comorbidades subjacentes, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, câncer e obesidade têm maior probabilidade de desenvolver a forma grave da COVID-19^{9,11}.

Apesar dos avanços no desenvolvimento de vacinas, a pandemia de COVID-19 continua a ser uma grave crise de saúde global ¹². Aos 03 de novembro de 2021, foram reportados pela OMS 247.472.724 casos confirmados, incluindo 5.012.337 óbitos globalmente. Até a mesma data, a OMS declarou 21.814.693 casos confirmados de COVID-19, com 607.922 óbitos no Brasil¹³.

Segundo informações do Ministério da Saúde, em 03 de novembro de 2021, o número de casos confirmados e mortes no Brasil era de 21.835.785 e 608.235, respectivamente⁶. Em novembro de 2021, os Estados Unidos era o país com o maior número de casos acumulados (45.813.604), seguido pela Índia (34.308.140) e Brasil (21.814.693)¹⁴. Em 19 e 17 de novembro de 2021, já tinham sido aplicadas 7.370.902.499 (e 279.218.158 (doses de vacinas no mundo e no Brasil, respectivamente^{12,13}. Na mesma data, a proporção da população brasileira totalmente vacinada (duas doses ou vacina de dose única) era de 78,68%¹².

As diretrizes brasileiras para tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 foram aprovadas após passarem por consulta pública. Nas recomendações finais, aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde – Conitec, foram contempladas as orientações para o uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Além disso, foi recomendado o uso de corticosteroide e anticoagulantes, indicados em situações específicas. Quanto ao corticosteroide, há recomendação forte de evidência moderada para uso preferencial de dexametasona e, como alternativa, hidrocortisona ou metilprednisolona em pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio suplementar. Para o anticoagulante, a recomendação é de que ele seja utilizado em dose profilática, preferencialmente com heparina não-fractionada e, como alternativa,

enoxaparina ou foundaparinux para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio. Também foram recomendados medicamentos específicos para o controle da dor, sedação e delírio em pacientes sob ventilação mecânica invasiva, além da assistência hemodinâmica e medicamentos vasoativos¹⁴⁻¹⁷.

Até o momento, não há diretrizes aprovadas pelo Ministério da Saúde para o tratamento ambulatorial da COVID-19. Recentemente, em 21 de outubro de 2021, foi recomendado pela Conitec o encaminhamento para consulta pública das diretrizes brasileiras para o tratamento medicamentoso ambulatorial do paciente com COVID-19, que permanece em avaliação. Também não há recomendação de uso de medicamentos para prevenção da doença e nenhum medicamento possui registro no país para essa indicação.

Além disso, diferentes ensaios clínicos estão em andamento para avaliação de antivirais no tratamento da COVID-19, dentre eles, o PAXLOVID™.

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

PAXLOVID™ não possui registro definitivo ou autorização de uso emergencial na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicine Agency* (EMA) para profilaxia ou tratamento da COVID-19¹⁸⁻²⁰.

Segundo nota de imprensa publicada pelo fabricante, a *Pfizer* planeja submeter em breve um pedido de autorização de uso emergencial do medicamento no tratamento da COVID-19².

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e instituições de saúde internacionais

Com o objetivo de identificar avaliações sobre o uso do PAXLOVID™ na profilaxia ou tratamento de pacientes com COVID-19, foram consultados os sítios eletrônicos de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), bem como de órgãos governamentais ou institutos internacionais que realizam ATS. A pesquisa, realizada em 11 de novembro de 2021, incluiu as seguintes instituições:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIO)* – Inglaterra;
- *National Institute of Health* - Estados Unidos da América;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Canadá;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Escócia;
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Austrália;
- *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)* – Alemanha;
- *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)* – Áustria;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*;
- *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)* – Colômbia;
- *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)* – Argentina;
- *Agency for Care Effectiveness (ACE)* – Singapura.

Não foram encontradas avaliações sobre o uso do PAXLOVID™ na profilaxia ou tratamento da COVID-19 nas agências internacionais pesquisadas. A AIHTA incluiu a tecnologia no seu monitoramento do horizonte (*horizon scanning*) de tecnologias para a COVID-19⁴.

3. PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada em duas etapas. A primeira teve como objetivo identificar ensaios clínicos registrados sobre o uso do PAXLOVID™ para profilaxia ou tratamento da COVID-19. Para isso, foi consultada a base de dados ClinicalTrials.gov em 11 de novembro de 2021, utilizando-se o nome do medicamento (PAXLOVID™) e os seus códigos de pesquisa (PF-07321332 e PF-7321332).

Foram incluídos ensaios clínicos que avaliaram o uso de PAXLOVID™ em pacientes com COVID-19, com qualquer tipo de desenho. Os ensaios clínicos são estudos realizados com humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo etapa essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Esses ensaios são divididos nas fases 1, 2, 3 e 4, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada etapa.

Na fase 1, o objetivo é avaliar a segurança do medicamento, observando-se os eventos adversos mais frequentes e graves. Geralmente, envolvem um número pequeno de voluntários saudáveis. Na fase 2, a potencial eficácia do medicamento é avaliada, estabelecendo-se as relações dose-resposta em um grupo com cerca de 100 a 300 participantes com a condição clínica de interesse. Em seguida, nos estudos de fase 3, são confirmados os resultados de segurança e eficácia em um número maior de participantes (entre 100 a 3.000, aproximadamente) com a condição clínica. Por fim, os estudos de fase 4, também conhecidos como estudos de farmacovigilância, ocorrem após a aprovação do medicamento no órgão regulador. Nessa etapa final do desenvolvimento do medicamento, os resultados de eficácia e segurança são avaliados na população geral, sem o controle que existe nos ensaios clínicos até a fase 3, a fim de se observar a ocorrência de novos eventos adversos ainda não notificados.

A segunda etapa da busca objetivou identificar na literatura os resultados referentes aos ensaios clínicos sobre o uso do PAXLOVID™ na profilaxia ou tratamento da COVID-19. Para tal, no dia 11 de novembro de 2021, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se o nome do medicamento (PAXLOVID™) e os seus códigos de pesquisa (PF-07321332 e PF-7321332), conforme as estratégias de busca apresentadas no Apêndice 1. Com o objetivo de ampliar as buscas e, também, incluir literatura cinzenta, foram realizadas buscas no Google Acadêmico e a base Cortellis™.

3.2 Estudos identificados

A busca por estudos com PAXLOVID™ nas bases pesquisadas resultou na identificação de três ensaios clínicos em andamento, sendo todos de fase 2/3. As características dos ensaios estão sintetizadas no Quadro 1.

3.3 Resultados dos ensaios clínicos

Não foram encontradas publicações de artigos científicos sobre o uso do PAXLOVID™ na profilaxia ou tratamento da COVID-19.

4. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Foi identificada uma nota de imprensa sobre os resultados preliminares do ensaio clínico fase 2/3 (EPIC-HR/NCT04960202) randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, que avaliou o uso de PAXLOVID™ (PF-07321332 + ritonavir) em adultos com COVID-19, não-hospitalizados e com alto risco para doença grave. Foram incluídos na análise preliminar, os resultados de 1.219 participantes com diagnóstico laboratorial de COVID-19 confirmado em até cinco dias, apresentando sintomas leves a moderados, não-hospitalizados e com pelo menos um fator de risco para progressão da doença grave. Os participantes foram randomizados (1:1) para receber PAXOLID™ ou placebo por via oral a cada 12 horas durante cinco dias.

Quadro 1. Ensaios clínicos com PAXLOVID™ para a prevenção ou tratamento de COVID-19.

Código e local de realização	Fase e desenho do estudo	Status ^a e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções	Desfechos primários avaliados (seguimento)
NCT04960202 (EPIC-HR) EUA, Argentina, Brasil, Bulgária, Colômbia, República Tcheca, Hungria, Índia, Japão, Coreia, Malásia, México, Polônia, Porto Rico, Rússia, África do Sul, Espanha, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia	Fase 2/3 <i>Duplo cego, placebo-controlado, randomizado, paralelo</i>	Recrutando <i>Abril/2022</i>	Adultos com COVID-19, não-hospitalizados e alto risco para doença grave <i>n=3.000</i> <i>Idade: ≥ 18 anos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento: PF-07321332 + ritonavir por VO^b • Controle: Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com hospitalização relacionada ao COVID-19 ou morte por qualquer causa (28 dias).
NCT05011513 EUA, Argentina, Brasil, Colômbia, Hungria, Japão, Coreia, Malásia, Porto Rico, Espanha, Taiwan, Tailândia, Turquia	Fase 2/3 <i>Duplo cego, placebo-controlado, randomizado, paralelo</i>	Recrutando <i>Fevereiro/2022</i>	Adultos com COVID-19 sintomáticos, não-hospitalizados e baixo risco para doença grave <i>n=1.140</i> <i>Idade: ≥ 18 anos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento: PF-07321332 + ritonavir por VO^b • Controle: Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo para melhora sustentada em todos os sinais e sintomas alvo da COVID-19 (28 dias).
NCT05047601 EUA, Brasil, Hungria, Japão, Coreia, Malásia, México, Polônia, Porto Rico, Taiwan, Tailândia, Turquia,	Fase 2/3 <i>Duplo-cego, placebo controlado, randomizado, paralelo</i>	Recrutando <i>Dezembro/2021</i>	Adultos com contato familiar com indivíduos com COVID-19 sintomática <i>n=2.634</i> <i>Idade: ≥ 18 anos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento: PF-07321332/ritonavir a cada 12 horas por 5 dias, seguido de placebo por 5 dias^b • Tratamento: PF-07321332/ritonavir a cada 12 horas por 10 dias^b • Controle: Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Proporção de pacientes com teste RT-PCR negativo na linha de base que desenvolveram infecção por SARS-CoV-2 sintomática e confirmada por RT-PCR (14 dias).

Legenda: EUA: Estados Unidos da América; VO: via oral

a: Status atualizado até novembro/2021.

b: Dose não informada

Segundo informações da nota de imprensa, quando comparado com o placebo, o medicamento reduziu em 89% ($p < 0,0001$) o risco de hospitalização relacionada a COVID-19 ou morte por qualquer causa (desfecho primário) em pacientes tratados dentro de três dias de início dos sintomas. Entre os participantes tratados com PAXLOVID™, 0,8% (3/389, sem mortes) foram hospitalizados até o dia 28 após a randomização. No grupo com placebo, 7% (27/385) dos participantes foram hospitalizados ou morreram (sendo 7 mortes). Resultados similares foram obtidos entre os participantes tratados em até cinco dias de início dos sintomas [1,0% (6/607, sem mortes) *versus* 6,7% (41/612, com 10 mortes) de hospitalizações ou morte para PAXLOVID™ e placebo, respectivamente; $p < 0,0001$]. Considerando a população total, até o dia 28 pós-randomização, não ocorreram mortes entre os participantes que receberam PAXLOVID™ e ocorreram 10 (1,6%) mortes no grupo que recebeu placebo.

As análises preliminares de segurança incluíram 1.881 participantes. Os eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) foram comparáveis entre o grupo PAXLOVID™ (19%) e placebo (21%), sendo a maioria de intensidade leve. Entre os participantes com dados disponíveis sobre os EAET, uma menor proporção de eventos adversos graves (1,7% *versus* 6,6%) e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos (2,1% *versus* 4,1%) foram observados em pacientes tratados com PAXLOVID™ em comparação com placebo.

Entretanto, esses resultados ainda são preliminares, não publicados e há pouca informação quanto aos detalhes metodológicos do estudo, o que impossibilita uma conclusão sobre os achados, os quais devem ser avaliados com cautela.

5. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 2. Forças e fraquezas do PAXLOVID™ para a COVID-19.

Forças	Fraquezas
Ação antiviral a partir da inibição da principal protease (3CL) do SARS-CoV-2, que é uma enzima com baixa incidência de mutação.	Os resultados disponíveis são preliminares e se referem apenas a uma nota de imprensa de um ensaio clínico fase 2/3.
Medicamento especificamente desenvolvido para o SARS-CoV-2 e alta seletividade.	O estudo com resultados disponíveis utilizou um desfecho primário composto, definido por hospitalização relacionada a COVID-19 ou morte por todas as causas.
Antiviral destinado ao uso oral, o que facilita a administração.	Os resultados não foram publicados e avaliados por pares.
Benefício clínico potencialmente relevante na redução de hospitalização ou morte.	Não foram identificados ensaios clínicos fase 3 em andamento para a avaliação da eficácia e segurança na COVID-19.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O PAXLOVID™ é um antiviral experimental constituído por uma associação de ritonavir e um inibidor de protease 3CL (PF-07321332), especificamente desenvolvido para o SARS-CoV-2, que está em avaliação para a profilaxia e tratamento precoce da COVID-19.

Foram identificados três ensaios clínicos fase 2/3 em andamento com a tecnologia, sendo que, até a última atualização deste alerta, não havia resultados publicados em artigos científicos sobre esses estudos. Os estudos em andamento destinam-se à observação de eficácia para i) indivíduos adultos que apresentam alto risco de progressão para doença grave, ii) indivíduos adultos com baixo risco de progressão para doença grave e iii) profilaxia em indivíduos adultos com contatos familiares sintomáticos para COVID-19.

Foi identificada apenas uma nota de imprensa referente aos resultados de um ensaio fase 2/3 (EPIC-HR/NCT04960202) que avaliou o uso de PAXLOVID™ em adultos com COVID-19 e início de sintomas em até cinco dias,

não-hospitalizados e com pelo menos um fator de risco de progressão para doença grave. Segundo informações da nota, o medicamento, cuja administração é feita duas vezes ao dia por via oral durante cinco dias, reduziu em 89% ($p < 0,0001$) o risco de hospitalização relacionada a COVID-19 ou morte por qualquer causa. Entretanto, os dados ainda são preliminares, não publicados, sem a descrição adequada da população incluída bem como dos detalhes metodológicos quanto à condução do estudo. Não foram identificados resultados sobre o uso do antiretroviral na profilaxia da COVID-19.

Portanto, apesar de os resultados apontarem para um benefício clínico, a evidência é ainda incipiente e não-substancial para concluir sobre a eficácia do PAXLOVID™ no tratamento precoce de pacientes com COVID-19. Além disso, para que ocorra a oferta do medicamento no SUS, é necessária sua autorização para uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990.

Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Página Inicial do Cortellis - [Internet]. Acessado em novembro de 2021. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
2. NEWS/ Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk Of Hospitalization Or Death By 89% In Interim Analysis Of Phase 2/3 EPIC-HR Study. Disponível em: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>. Acesso em novembro de 2021.
3. Owen DRET AL. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. Science. 2021 Nov 2:eabl4784. doi: 10.1126/science.abl4784. Epub ahead of print. PMID: 34726479.
4. Wild, C and Wolf, S and Goetz, G and Walter, M and McEntee, J and Stanak, M and Ettinger, S and Strohmaier, C and Erdos, J and Huić, M (2020): Covid-19: HSS/ Horizon Scanning Living Document. AIHTA Policy Brief 002. Disponível em: <<https://eprints.aihta.at/1234/>>. Acesso em: novembro 2021.
5. WHO – World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: julho de 2021.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Paineis Coronavírus no Brasil. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: novembro de 2021.
7. WHO – World Health Organization. Coronavírus Pandemic. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10>. Acesso em: julho de 2021.
8. WHO – World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>>. Acesso em: julho 2021.
9. CDC – Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: julho 2021.
10. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. Euro Surveill. 2020 Feb;25(5):2000062. doi: 10.2807/1560-7917.
11. WHO – World Health Organization. Coronavirus. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/coronavirus/>>. Acesso em: julho de 2021.
12. Ministério da Saúde. Covid-19 vacinação doses aplicadas. Disponível em: <https://qsprod.saude.gov.br/extensions/demas_c19vacina/demas_c19vacina.html>. Acesso em: novembro de 2021.
13. WHO – World Health Organization. WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: novembro de 2021.
14. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapI.pdf>. Acesso em: julho de 2021.
15. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapII.pdf>. Acesso em: julho de 2021.

16. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 3: Controle da Dor, Sedação e Delirium em Pacientes sob Ventilação Mecânica Invasiva com Covid-19. Disponível em: <<http://conitec.gov.br> >. Acesso em: outubro de 2021.
17. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 4: Assistência Hemodinâmica e Medicamentos Vasoativos. Disponível em: <<http://conitec.gov.br> >. Acesso em: outubro de 2021.
18. Página inicial do FDA – U. S. Food and Drug Administration. Disponível em <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> />. Acesso em agosto de 2021.
19. Página inicial da EMA – European Medicine Agency. Disponível em <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/>>. Acesso em agosto de 2021.
20. Página inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>. Acesso em novembro de 2021.

APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: 11/11/2021

N= 12 artigos

((PAXLOVID) OR (PF-07321332)) OR (PF-7321332)

Estratégia de busca na base BVS

Data: 11/11/2021

N= 15 artigos

(PAXLOVID) OR (PF-07321332) OR (PF-7321332)