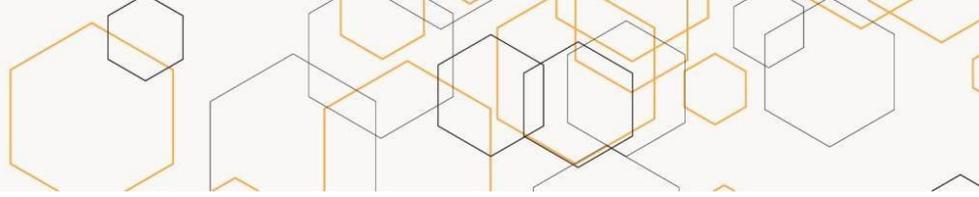


**Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso
Ambulatorial do Paciente com Covid-19**



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 Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19

Brasília – DF

2021

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 - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação 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

CONTEXTO

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

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

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

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

Para a constituição ou alteração dos PCDT, 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 Ambulatorial 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.

A elaboração destas 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 objetivo destas Diretrizes é orientar a prática clínica do tratamento medicamentoso ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de 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 ambulatorial a pacientes com covid-19.

Espera-se que essa publicação, que seguiu os parâmetros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), seja efetivamente implementada e sirva de referência nas unidades da rede assistencial do SUS.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 6ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 21 de outubro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública.

Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19

1. INTRODUÇÃO

No mundo, até 10 de outubro de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) havia relatado mais de 237,4 milhões de casos confirmados e mais de 4,8 milhões de óbitos por covid-19.¹ No Brasil, até 15 de outubro de 2021, 21.612.237 casos e 602.099 óbitos por covid-19 foram confirmados, sendo estimada uma taxa de incidência acumulada de 10.284,3 casos por 100 mil habitantes, e uma taxa de mortalidade acumulada de 286,5 óbitos por 100 mil habitantes.²

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).³

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,⁴ 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 presente documento objetiva orientar a prática clínica quanto ao tratamento medicamentoso ambulatorial de pacientes com covid-19. Ressalta-se que, para orientações sobre o tratamento hospitalar de pacientes com covid-19, devem ser consultadas as “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19”.

2. METODOLOGIA

Esse documento seguiu o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomando por base a

adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais por estudos primários e novas recomendações sempre que necessário (GRADE Adolopment).^{5 6}

Para identificar as questões clínicas de interesse, foram revisadas as tecnologias avaliadas em **nove** diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, sendo selecionadas as tecnologias com maior relevância e variabilidade de prática no contexto nacional, desde que com aprovação regulatória para uso ambulatorial. Além desses documentos, o posicionamento da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) foi considerado nas discussões.

As seguintes tecnologias foram avaliadas: anticoagulantes, azitromicina, anticorpos monoclonais, budesonida, colchicina, cloroquina e hidroxicloroquina, corticosteroides sistêmicos, ivermectina, nitazoxanida e plasma convalescente.

Foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) das tabelas de evidência para decisão através da plataforma e-Covid – RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.^{7 8} As diretrizes identificadas foram revisadas e suas recomendações foram extraídas. Adicionalmente, buscas nas bases Pubmed e MedRxiv foram realizadas para identificação de ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de cada uma das tecnologias para pacientes em tratamento ambulatorial. 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, realizou-se avaliação das evidências conforme o sistema GRADE. No Apêndice I são apresentadas as tabelas de perfil de evidências com a certeza da evidência e o grau de recomendação, acompanhadas de sua interpretação, para cada uma das tecnologias avaliadas.^{9 10}

As diretrizes e documentos de síntese de evidências consideradas no processo de elaboração deste PCDT foram:

- 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” ;¹¹

- Associação Médica Brasileira – AMB: *“Diretrizes COVID-19”*;¹²
- 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”* ;¹³
- European Respiratory Society living guideline – ERS: *“Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline”*;¹⁴
- Infectious Diseases Society of America – IDSA: *“Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19”* ;¹⁵
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: *“COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19”* ;¹⁶
- National Institutes of Health – NIH: *“COVID-19 Treatment Guidelines”* ;¹⁷
- Organização Mundial da Saúde - OMS: *“Therapeutics and COVID-19 – living guideline”* ;³
- Pan American Health Organization – PAHO: *“Ongoing living update of COVID-19 therapeutic option – Summary of Evidence”*;¹⁸
- A Position Paper of the German Society for Applied Allergology (AeDA) and the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO).¹⁹

O conhecimento a respeito da covid-19 evoluiu ao longo dos últimos 12 meses, fruto de esforços colaborativos de diversos países e grupos de pesquisa, desenvolvendo estudos clínicos randomizados avaliando potenciais medicamentos para tratamento da doença. Sendo assim, o painel desta diretriz considerou evidências provenientes exclusivamente de ensaios clínicos randomizados, os quais são considerados estudos mais robustos e adequados para averiguar a eficácia e segurança dos medicamentos.

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 de família e comunidade,

médicos internistas, médico emergencista, médicos intensivistas, cirurgião vascular e endovascular, infectologistas, pneumologistas, endocrinologista 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 Médica Brasileira (AMB);
- Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV);
- Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI);
- Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBFMC);
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

Entre o fim de junho e outubro de 2021, o Comitê Gestor organizou onze 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.

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

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

- B34.2 Infecção por coronavírus de localização 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 pacientes adultos, de ambos os sexos, 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 hospitalar.

5. TRATAMENTO

Poucas terapias medicamentosas mostraram-se eficazes no tratamento ambulatorial de paciente com covid-19. À exceção dos anticorpos monoclonais que apresentaram algum benefício, outras terapias não mostraram benefício significativo na prevenção de desfechos clinicamente relevantes, como necessidade de hospitalização, evolução para ventilação mecânica e mortalidade. Banlavitimabe + etesivimabe, casirivimabe + imdevimabe, regdanvimabe e sotrovimabe sugerem benefício clínico em pacientes com alto risco de progressão para doença grave, contudo não é possível realizar a recomendação a favor do uso destes medicamentos no momento devido a seu alto custo, baixa experiência de uso, incertezas em relação à efetividade e a sua indisponibilidade no sistema de saúde.

Há incertezas sobre o benefício do uso de anticoagulantes, budesonida, colchicina, ivermectina, nitazoxanida e plasma convalescente em pacientes em tratamento ambulatorial, não sendo atualmente indicados no tratamento ambulatorial da covid-19. Por sua vez, azitromicina e hidroxiquina não mostraram benefício clínico e, portanto, não devem ser utilizados no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19. Dessa forma, nenhuma das tecnologias em saúde avaliadas foi indicada para uso de rotina no tratamento ambulatorial do paciente com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

A seguir são apresentadas as recomendações detalhadas para cada uma das tecnologias em saúde avaliadas. A certeza na evidência foi graduada conforme o sistema 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.⁵⁶ Os termos ‘recomendamos’ e ‘sugerimos’ denotam graus de ênfase diferente na força da recomendação, conforme

apresentado a seguir:

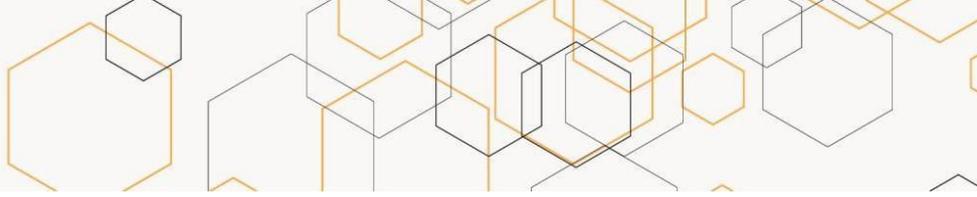
- ‘Recomendamos’ representa uma recomendação forte, a qual deve ser incorporada como rotina, seja para o uso ou não de uma dada intervenção;
- ‘Sugerimos’ representa uma recomendação condicional, a qual é aplicável na maioria das situações, contudo, seja por ausência de evidência robusta, seja por variabilidade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

6. Anticoagulantes

- Sugerimos não utilizar anticoagulantes em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza de evidência muito baixa).

Considerações gerais a respeito do uso de anticoagulantes em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- O painel de recomendações considerou que não há benefício demonstrado com o uso de anticoagulantes em pacientes com covid-19; adicionalmente, a anticoagulação está associada a aumento do risco de eventos hemorrágicos. Isso pode ser ainda mais desafiador no contexto ambulatorial, no qual por vezes não é factível um acompanhamento mais próximo para minimizar riscos da anticoagulação;
- A recomendação é aplicável a doses profiláticas, intermediárias ou terapêuticas de anticoagulantes, independente da via de administração oral ou parenteral;
- Não há indicação do uso do marcador D-dímero para guiar a utilização de anticoagulantes;
- Deve-se manter ou iniciar o uso de anticoagulantes em pacientes com indicação clínica específica (ex. fibrilação atrial, tromboembolismo venoso);
- Essa recomendação não se aplica ao uso de anticoagulantes no pós-alta de pacientes hospitalizados por covid-19. Nessa população, 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 utilizados instrumentos como escore de Pádua e IMPROVE como suporte.



7. Azitromicina

- Recomendamos não utilizar azitromicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Considerações gerais a respeito do uso de azitromicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- A azitromicina pode ser utilizada na presença ou suspeita de infecção bacteriana, de acordo protocolos institucionais ou locais de uso de antimicrobianos.

8. Anticorpos monoclonais

- Não foi possível realizar recomendação sobre o uso de anticorpos monoclonais em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (sem recomendação, certeza da evidência moderada).

Considerações gerais a respeito do uso de anticorpos monoclonais em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- Atualmente, os seguintes anticorpos monoclonais possuem aprovação sanitária para uso em pacientes com covid-19 no Brasil: banlavitimabe + etesivimabe, casirivimabe + imdevimabe, regdanvimabe e sotrovimabe;
- O painel de recomendações considerou que os anticorpos monoclonais são eficazes no tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19, uma vez que reduziram hospitalização e tempo até a melhora de sintomas quando usado no início das manifestações da doença e em pacientes com alto risco para covid-19;
- Há fatores de incerteza sobre o benefício com o uso destes medicamentos: os estudos avaliaram apenas pacientes não vacinados para covid-19; assim, seu benefício possui maior incerteza em um contexto no qual a maioria da população de alto risco já se encontra atualmente vacinada. Além disso, os estudos clínicos foram realizados em localidades com diferentes perfis de variantes do novo coronavírus, sendo incerto seu benefício no Brasil, em que há predominância das variantes gama e delta.
- O medicamento pode ser considerado em pacientes não-vacinados (ou com indicação de reforço de dose, sem tê-la recebido) e com risco alto de progressão da doença: idade

a partir de 65 anos, sobrepeso ou obesidade, doença renal crônica, diabetes, doença cardiovascular, hipertensão, doença pulmonar crônica, anemia falciforme, distúrbios do neurodesenvolvimento (ex. paralisia cerebral) e dependência de dispositivos médicos (ex. gastrostomia, traqueostomia);

- Deve ser administrado preferencialmente nos primeiros três dias de sintomas;
- Ainda não há evidência adequada sobre a manutenção da eficácia dos anticorpos monoclonais para as diferentes variantes do novo coronavírus. O banlanivimabe mostrou reduzido efeito in vitro para as variantes Gama e Delta; enquanto casirivimabe + imdevimabe permanecem ativos contra a variante Delta;
- A intervenção possui custo elevado, havendo limitações quanto à disponibilidade e implementação, com o medicamento sendo autorizado apenas para o uso hospitalar, representando desafio logístico e aumentando barreiras de adesão e acesso;
- Os anticorpos monoclonais foram avaliados pela Conitec previamente (casirivimabe + imdevimabe e banlanivimabe + etesevimabe) não sendo a incorporação destes medicamentos recomendada naquele momento, não estando assim disponíveis no SUS. É necessário que a Conitec reavalie sua incorporação à luz do cenário atual, contextualizando a evidência com questões relacionadas a custos, viabilidade de implementação, equidade e acesso ao medicamento.

9. Budesonida

- Sugerimos não utilizar budesonida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Considerações gerais a respeito do uso de budesonida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial. Os ensaios clínicos disponíveis até o momento são abertos, com benefício sendo apresentado para desfechos subjetivos. Além disso, os estudos em geral avaliaram pacientes com maior risco, sendo inexistente a evidência para pacientes de baixo risco (jovens e sem comorbidades);
- Pacientes com outras indicações clínicas para o uso da budesonida (ex. asma) possuem

benefício com seu início ou manutenção.

10. Colchicina

- Sugerimos não utilizar colchicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza de evidência baixa).

Considerações gerais a respeito do uso de colchicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina.

11. Corticosteroides sistêmicos

- Recomendamos não utilizar corticosteroides sistêmicos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação não graduada).

Considerações gerais a respeito do uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- Não foram identificados estudos randomizados avaliando a efetividade de corticosteroides sistêmicos em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial. Evidência indireta proveniente de pacientes hospitalizados sem necessidade de uso de oxigênio suplementar mostrou ausência de benefício, com potencial aumento de risco de mortalidade com o uso de corticosteroides nessa população;
- A recomendação é aplicável para corticosteroides sistêmicos, sejam orais ou parenterais;
- Pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides (ex. 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.



12. Cloroquina/hidroxicloroquina

- Recomendamos não utilizar hidroxicloroquina/cloroquina, isolada ou em associação com azitromicina, em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Considerações gerais a respeito do uso de cloroquina/hidroxicloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- 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.

13. Ivermectina

- Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Considerações gerais a respeito do uso de ivermectina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina.

14. Nitazoxanida

- Sugerimos não utilizar nitazoxanida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Considerações gerais a respeito do uso de nitazoxanida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para

indicar o seu uso de rotina.

15. Plasma convalescente

- Sugerimos não utilizar plasma convalescente em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza de evidência moderada).

Considerações gerais a respeito do uso de plasma convalescente em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

- Ainda há incertezas sobre as evidências relacionadas às populações específicas, de alto risco, como o caso de pacientes imunossuprimidos e transplantados.

16. FÁRMACOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Não foi recomendado ou sugerido o uso de nenhum dos medicamentos avaliados em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.

17. CONSIDERAÇÕES FINAIS

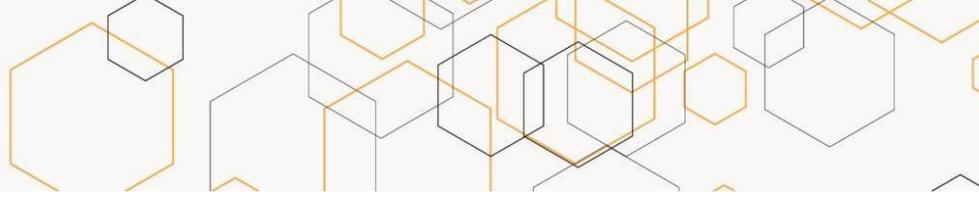
O entendimento da infecção pelo SARS-CoV-2 e de sua terapêutica evoluiu significativamente ao longo dos últimos 12 meses, fruto de esforços colaborativos de diversos países e grupos de pesquisa, que vêm desenvolvendo estudos clínicos randomizados avaliando potenciais candidatos ao tratamento da covid-19. Até então, apenas os anticorpos monoclonais foram eficazes nessa população, reduzindo internação hospitalar e tempo até a resolução dos sintomas, contudo, seu uso é limitado a indivíduos não vacinados, havendo também incerteza sobre sua efetividade para as variantes circulantes atualmente no Brasil.

Como aspecto positivo, diversas terapias ineficazes foram descartadas, de forma a promover a economia de recursos com o abandono de seu uso, como o caso da azitromicina e da hidroxicloroquina.^{20 21} 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, vacinas, intervenções para o suporte ventilatório dos pacientes e terapias medicamentosas com efetividade comprovada. Deve ser estimulado o tratamento de pacientes mediante protocolos de pesquisa de estudos com delineamento adequado e potencial para responder as demandas da sociedade.

Com este documento, espera-se nortear, dentro do contexto nacional, a assistência ambulatorial a pacientes com covid-19, sinalizando as incertezas existentes nesse tópico, em especial sobre a ineficácia ou ausência de benefício documentado da maioria dos medicamentos avaliados. Além da evidência disponível na literatura científica, as recomendações levaram em consideração aspectos pertinentes à realidade brasileira, como, por exemplo, a disponibilidade dos medicamentos no contexto nacional, 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 NIH e a IDSA.^{3 15-17}

O presente documento consiste em um posicionamento apoiado 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. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 13 October 2021 2021 [Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-october-2021> accessed outubro de 2021.
2. Painel Coronavírus 2021 [Available from: <https://covid.saude.gov.br/> accessed setembro 2021.
3. 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 2021.
4. 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]
5. 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
6. 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
7. 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]
8. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmap.org> accessed setembro de 2021.
9. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzendorf 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
10. 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]
11. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
12. DIRETRIZES: COVID-19 2021 [Available from: <https://amb.org.br/diretrizes-amb-covid-19/>.
13. 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 setembro de 2021.
14. 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
15. Bhimraj A MR, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2021 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> accessed 10 de maio de 2021 2021.
16. 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 setembro de 2021.
17. National Institutes of Health - NIH. COVID-19 Treatment Guidelines 2021 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> accessed setembro de 2021.
18. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review 2021 [Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719> accessed 17 de setembro de 2021.
19. Klimek L, Buhl R, Deitmer T, et al. Recommendations for use of topical inhalant budesonide in COVID-19 : A Position Paper of the German Society for Applied Allergology (AeDA) and the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO). *Hno* 2021;69(Suppl 2):35-38. doi: 10.1007/s00106-021-01070-9 [published Online First: 2021/07/18]
20. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926
21. 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]



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

1. APRESENTAÇÃO

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo desenvolvedor das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, 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 na Diretriz, 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 ambulatorial de paciente adulto com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em especial médicos internistas, emergencistas, infectologistas, pneumologistas e médicos de família e comunidade que atuam na atenção primária à saúde e no atendimento especializado ambulatorial.

Os pacientes adultos no contexto ambulatorial com infecção ativa por SARS-CoV-2 diagnosticada ou suspeita são a população alvo destas recomendações. Não serão considerados: pacientes que estão em fase aguda, com complicações tardias da doença; estudos que analisaram profilaxia para covid-19; pacientes com infecção assintomática por SARS-CoV-2; pacientes em uso de oxigênio suplementar; e gestantes.

3. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTAS DIRETRIZES

O processo de desenvolvimento destas Diretrizes seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto).¹⁻⁴



3.1 Grupo de desenvolvimento

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 das seguintes especialidades: medicina intensiva, clínica médica, medicina de urgência e emergência, cirurgia vascular e endovascular, infectologia, pneumologia, endocrinologia e medicina de família e comunidade, além de representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência e sociedades médicas. As seguintes sociedades médicas participaram do desenvolvimento da presente diretriz, endossando suas recomendações:

- Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE);
- Associação Médica Brasileira (AMB);
- Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV);
- Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI);
- Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC);
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

Entre junho e outubro de 2021, o Comitê Gestor organizou 11 encontros virtuais por videoconferência com os especialistas para elaborar e discutir as orientações, até a obtenção de um consenso. Na primeira reunião do grupo foram definidos escopo e tecnologias a serem avaliadas. Os membros do Comitê Gestor e metodologistas não interferiram na elaboração das orientações dos especialistas.

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 pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19. A busca por diretrizes e recomendações foi realizada inicialmente através da plataforma e-COVID RecMap.^{5 6} Foram selecionadas nove diretrizes contidas na plataforma. Além desses documentos, o posicionamento da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) foi considerado nas discussões.

As diretrizes que foram avaliadas para determinação de escopo estão apresentadas na Tabela 1.



Tabela 1. Diretrizes consultadas para elaboração do documento.

Organização	Título do documento	Data da versão acessada para elaboração das presentes Diretrizes
Associação Médica Brasileira (AMB)	<i>Covid-19: Summary Recommendations</i>	Agosto de 2021
Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) 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	Agosto de 2021
Australian COVID-19 Evidence Taskforce National Clinical	<i>Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines</i>	Agosto de 2021
European Respiratory Society living guideline (ERS)	<i>Management of hospitalized adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline</i>	Agosto de 2021
German Society for Applied Allergology (AeDA) German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO)	<i>Recommendations for use of topical inhaled budesonide in COVID-19 : A Position Paper of the German Society for Applied Allergology (AeDA) and the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO)</i>	Agosto de 2021
Infectious Diseases Society of America (IDSA)	<i>Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19</i>	Agosto de 2021
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<i>COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19</i>	Agosto de 2021
National Institutes of Health (NIH)	<i>COVID-19 Treatment Guidelines</i>	Agosto de 2021
Organização Mundial da Saúde (OMS)	<i>Therapeutics and COVID-19 – living guideline</i>	Agosto de 2021

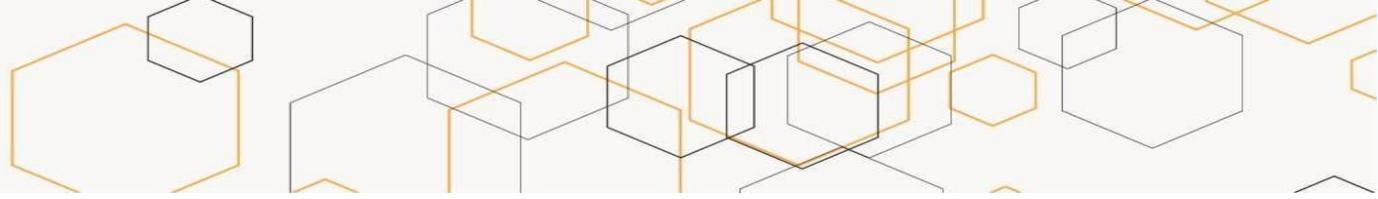
Fonte: elaboração própria.

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 (Tabela 2); (b) relevância para o contexto nacional. Tratamentos não disponíveis no Brasil ou não aprovados para uso ambulatorial não foram considerados. Os medicamentos avaliados pelo painel destas Diretrizes foram:

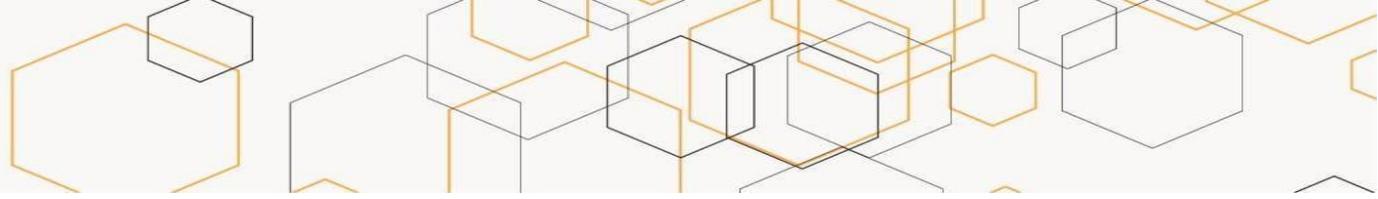
- Anticoagulantes;
- Azitromicina;
- Anticorpos monoclonais (banlavinimabe + etesivimabe, casirivimabe + imdevimabe, sotrovimabe e regdanvimabe);
- Budesonida;
- Colchicina;
- Corticosteroides sistêmicos;
- Cloroquina/hidroxicloroquina;
- Ivermectina;
- Nitazoxanida;
- Plasma convalescente.

Tabela 2: Tecnologias avaliadas pelas diretrizes consideradas.

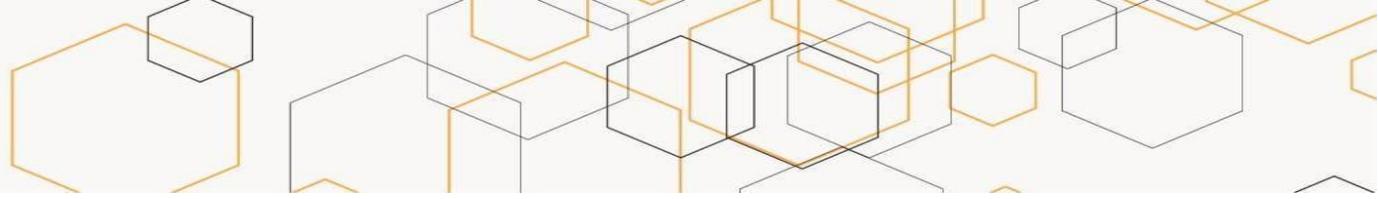
Tecnologias	AMB	Australian	Infectious Diseases Society of America (IDSA)	Diretrizes Brasileiras	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	WHO	NIH	European Respiratory Society	German Society for Applied Allergology (AeDA) e German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO)	Total
Acalabrutinibe							✓			1
Agonista do receptor de angiotensina 2		✓								1
Anakinra		✓					✓			2
Antiviral	✓									1
Anticoagulantes	✓			✓			✓			3
Antibióticos	✓			✓						2
Antiinflamatórios não esteróides							✓			1
Aprepitante		✓								1
Ácido acetilsalicílico		✓								1
Azitromicina		✓			✓		✓	✓		4
Baloxavir marboxil		✓								1
Banlavitimabe	✓	✓								2
Banlavitimabe + etesevimabe	✓	✓	✓				✓			4
Inibidores da tirosina quinase de Bruton							✓			1



Budesonida		✓					✓		✓	3
Casirivimabe + imdevimabe	✓	✓	✓				✓			4
Mesilato de camostato		✓								1
Células-tronco mesenquimais de cordão umbilical humano							✓			1
Cloridrato de bromexina		✓								1
Cloroquina		✓		✓		✓	✓			4
Colchicina	✓	✓			✓		✓			4
Ativadores metabólicos combinados (CMA)		✓								1
Corticosteróides sistêmicos		✓		✓		✓	✓			5
Darunavir-cobicistat		✓								1
Doxiciclina					✓		✓			2
Dutasterida		✓								1
Enisamium		✓								1
Estatinas							✓			1
Favipiravir		✓								1
Fluvoxamina		✓					✓			2
Famotidina							✓			1
Heparina (doses terapêuticas)				✓						1
Hidroxicloroquina	✓	✓				✓	✓	✓		5
Hidroxicloroquina + azitromicina		✓		✓			✓	✓		4
Ibrutinibe							✓			1
IECA/BRA								✓		1
IL-6							✓	✓		2
Imunoglobulina		✓					✓			2
Imunoglobulina +		✓								1



metilprednisolona										
Interferon (B-1a, B-1b, gamma, IFN-κ plus TFF2, alfa)		✓					✓			2
Ivermectina	✓	✓	✓				✓	✓		5
Ivermectina + doxiciclina		✓								1
Lenzilumabe		✓								1
Lopinavir + ritonavir		✓		✓			✓	✓		4
N-acetilcisteína		✓								1
Nitazoxanida	✓	✓						✓		3
Oseltamivir				✓						1
Paracetamol								✓		1
Peginterferon lambda		✓								1
Plasma convalescente	✓	✓	✓					✓		4
Fator estimulador de colônia de granulócitos humanos recombinante (rhG-CSF)		✓								1
Regdanvimabe		✓								1
Rendesivir							✓	✓		2
Ruxolitinibe		✓						✓		2
Siltuximabe								✓		1
Sofosbuvir + daclatasvir		✓								1
Sotrovimabe		✓	✓					✓		3
Sulodexida		✓								1
Telmisartana		✓								1
Tocilizumabe				✓						1
Tofacitinibe		✓						✓		2
Triazavirina		✓								1
Umifenovir		✓								1
Vitamina C		✓							✓	2



Vitamina D análogos (calcifediol/colecalciferol)		✓						✓		2
Zanubrutinibe							✓			1
Zinco		✓						✓		2

Fonte: elaboração própria.



4.1 Síntese e avaliação da certeza da evidência

A elaboração do presente documento ocorreu a partir da adoção e/ou adaptação de recomendações constantes em diretrizes nacionais e internacionais existentes, acompanhada do desenvolvimento de buscas adicionais por estudos primários e novas recomendações sempre que necessário. Este método é utilizado e reconhecido a nível nacional e internacional, sendo intitulado internacionalmente como *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Adolopment*.^{1 2} Trata-se de uma iniciativa de pesquisadores de diferentes países que criaram uma metodologia que combina as vantagens de adotar, adaptar ou desenvolver recomendações a partir de diretrizes já elaboradas e atualizadas por meio da ferramenta GRADE. De forma breve, a adoção de uma diretriz consiste em implementar as recomendações em um novo cenário exatamente como foram propostas, ou seja, sem alterações ou contextualização, e a adaptação de diretrizes é definida como a abordagem sistemática para endosso ou modificação de diretrizes produzidas em um determinado cenário para aplicação em um contexto diferente, como alternativa ao desenvolvimento de uma nova diretriz ou, ainda, como primeiro passo no processo de implementação, preservando o princípio baseado em evidências. Alternativamente, é possível desenvolver recomendações novas com base nas evidências disponíveis e nas particularidades de cada contexto.^{7 8} Essa metodologia pode ser especialmente útil em situações de emergência em saúde pública, quando as evidências científicas são escassas e as necessidades em saúde exigem respostas rápidas, como o caso da covid-19. Diversas sociedades médicas e instituições vêm utilizando essa metodologia, fazendo uso de diretrizes existentes e com qualidade metodológica para elaborar recomendações para seu contexto.⁹⁻¹⁴

Adicionalmente, a plataforma e-COVID RecMap foi utilizada para identificar as questões clínicas de interesse, identificando as tecnologias avaliadas em outras diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da covid-19. Sempre que disponível, foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios GRADE das tabelas de evidência para decisão, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.^{5 6}

Nas diretrizes selecionadas, identificamos recomendações relacionadas às questões definidas no escopo do documento. Para cada recomendação, foi identificada a evidência e julgamentos realizados para a tomada de decisão em cada diretriz no que tange: benefícios, riscos, balanço entre benefícios e riscos certeza da evidência, custos, viabilidade e outras considerações (equidade, aceitabilidade e preferência dos pacientes).

Para as evidências de benefício e riscos, foram identificados estudos referentes a cada recomendação nas diretrizes originais. Dada a diferente temporalidade de desenvolvimento de



cada documento, foi realizada busca suplementar de evidências. Procedeu-se com busca estruturada nas seguintes bases de dados MEDLINE (via PubMed) e MedRxiv, além de busca não estruturada no Google por comunicados de imprensa de estudos sendo realizados com os medicamentos de interesse.

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados, independente de tamanho da amostra, local e data de publicação, e *preprints* e comunicações de imprensa de ECRs. Revisões sistemáticas e metanálises foram consideradas apenas para a identificação de estudos originais.

O grupo elaborador realizou síntese de evidência utilizando metanálise de efeitos aleatórios, combinando os resultados em risco relativo (RR) ou diferença de médias (DM), com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.

Para a avaliação da certeza da evidência foi utilizado o sistema GRADE. A interpretação dos níveis de evidência de acordo com o GRADE é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. 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, 2014.¹⁵

4.2 Desenvolvimento de recomendações

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE (Tabela 4).



Tabela 4. 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, 2014.¹⁵

Para a elaboração das recomendações foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, o nível de evidências para os mesmos, além de custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais 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 sobre as mesmas estão documentadas ao longo do texto. A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante as reuniões de elaboração das recomendações.

5. RECOMENDAÇÕES

O conjunto de recomendações realizadas pelo painel está listado na Tabela 5. Na sequência, são apresentadas 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 5. Resumo das recomendações feitas pelo painel.

Medicamento	Recomendação
Anticoagulantes	<u>Recomendação 1:</u> Sugerimos não utilizar anticoagulantes em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza de evidência muito baixa).
Azitromicina	<u>Recomendação 2:</u> Recomendamos não utilizar azitromicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Anticorpos monoclonais	Não foi possível realizar recomendação sobre o uso de anticorpos monoclonais em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (sem recomendação, certeza da evidência moderada).
Budesonida	<u>Recomendação 4:</u> Sugerimos não utilizar budesonida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).
Colchicina	<u>Recomendação 5:</u> Sugerimos não utilizar colchicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza de evidência baixa).
Corticosteroides sistêmicos	<u>Recomendação 6:</u> Recomendamos não utilizar corticoesteroides sistêmicos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação não graduada).
Cloroquina/hidroxicloroquina	<u>Recomendação 7:</u> Recomendamos não utilizar hidroxiclороquina/cloroquina, isolada ou em associação com azitromicina, em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Ivermectina	<u>Recomendação 8:</u> Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).
Nitazoxanida	<u>Recomendação 9:</u> Sugerimos não utilizar nitazoxanida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
Plasma convalescente	<u>Recomendação 10:</u> Sugerimos não utilizar plasma convalescente em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza de evidência moderada).

Fonte: elaboração própria.

Digno de nota, do total de 23 especialistas, um membro do painel votou de forma divergente ao restante do painel para as questões budesonida (recomendação condicional a favor do uso da budesonida inalatória); colchicina (recomendação condicional a favor do uso da colchicina); ivermectina (recomendação condicional a favor da ivermectina) e nitazoxanida (recomendação condicional a favor do uso da nitazoxanida). Um dos membros do painel optou por não elaborar recomendação, seja a favor ou contra o uso da hidroxiclороquina ou cloroquina.



5.1 Devemos utilizar anticoagulantes em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 1: Sugerimos não utilizar anticoagulantes em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza de evidência muito baixa).

Métodos e resultados da busca:

Na tomada de decisão, foram utilizadas as evidências oriundas das diretrizes disponíveis e, adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed; 11 de outubro de 2021) e MedRxiv (13 de outubro de 2021; Tabela 31). A busca retornou com 861 referências no PubMed e 174 no MedRxiv, sendo incluídos 2 ECRs para a síntese de evidências.^{16 17} Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, hospitalização, necessidade de suplementação de oxigênio (O₂), uso de ventilação mecânica (VM) e eventos adversos (EA). Os perfis de evidências estão apresentados na Tabela 6 e

Tabela 7, correspondendo rivaroxabana e sulodexide em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, quatro emitiram recomendações a respeito do uso de anticoagulantes para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19. Três foram desfavoráveis ao uso da terapia e uma delas declarou que há incertezas quanto aos potenciais benefícios e riscos do uso desses medicamentos.

- **AMB:** não recomenda o uso de anticoagulantes para profilaxia de covid-19 ou tratamento de pacientes com covid-19 leve.
- **Australian National Taskforce:** não recomenda o uso de sulodexide para o tratamento de covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados com aprovação ética apropriada (apenas no contexto de pesquisa, certeza da evidência baixa).
- **NIH:** não recomenda o uso de terapia com anticoagulantes ou antiplaquetários para prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) ou trombose arterial em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, a não ser que o paciente tenha outras indicações para o uso dessas terapias ou está participando de um ensaio clínico (graduação AIII).
- **OPAS:** há incerteza referente aos potenciais benefícios e riscos do uso de sulodexide.

Mais estudos são necessários.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, os painelistas discutiram as evidências de 2 ECRs.^{16 17} Um dos ECRs avaliou o uso de rivaroxabana (10mg, oral, por 21 dias consecutivos) em pacientes com covid-19 leve e alto risco para progressão da doença. Na análise por intenção de tratar, não foi encontrada diferença quanto a taxa de hospitalização, sendo 3 (1,4%) casos no grupo rivaroxabana e 7 (3,2%) no placebo (RD 0,43; IC 95% 0,11 a 1,65). Os desfechos progressão da doença (Rivaroxabana: 46/222 [20,7%]; Placebo: 44/222 [19,8%]; RD 1,0; IC 95% -6,4 a 8,4) e resolução dos sintomas (Rivaroxabana: 132/222 [59,5%]; Placebo: 122/222 [55,0%] RD 4,5; IC 95% -4,7 a 13,6) também não apresentaram diferença entre os grupos. Quanto aos eventos adversos, ambos os grupos apresentaram uma taxa 16% de EAs, sendo 1% de EAs graves (n=2) para o grupo rivaroxabana e 3% no placebo (n=7). Nenhum paciente apresentou sangramento maior ou óbito no estudo.¹⁷

O segundo ECR avaliou o uso de sulodexide, que é um anticoagulante à base de heparina de baixo peso molecular que atualmente não está disponível no Brasil. Dos 312 pacientes incluídos no estudo, 157 pacientes foram randomizados para receber sulodexide e 155 foram randomizados para o grupo placebo. Ao todo, 23 (14,8%) pacientes do grupo intervenção foram hospitalizados em comparação a 38 (24,2%) pacientes do grupo controle (RR 0,61; IC 95% 0,38 a 0,97; p = 0,04). Apesar de estatisticamente significativa, a certeza da evidência foi considerada muito baixa devido ao risco de viés, imprecisão e evidência indireta para o contexto brasileiro, no qual esse medicamento não está disponível. Em relação a mortalidade, necessidade de suplementação de oxigênio e necessidade de ventilação mecânica, não houve diferença entre os grupos ou a diferença estava no limite da nulidade (mortalidade: 3 [1,9%] vs. 7 [4,5%]; RR 0,43; IC 95% 0,10 a 1,64; suplementação de O₂: 39 [25,2%] vs. 56 [35,7%]; RR 0,71; IC 95% 0,50 a 0,99; necessidade de VM: 3 [1,9%] vs. 6 [3,8%]; RR 0,50; IC 95% 0,12 a 1,98).

Quanto à ocorrência de eventos adversos, 96 (77,4%) pacientes que fizeram uso de sulodexide e 85 (71,4%) pacientes do grupo controle tiveram algum evento, porém não houve diferença significativa entre os grupos (RR 1,08; IC 95% 0,93 a 1,25). A maior parte dos EAs relatados foram gastrointestinais (desconforto abdominal, náusea, diarreia) e dores de cabeça. Apenas um paciente do grupo placebo apresentou sangramento grave.¹⁶

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que há incertezas sobre o benefício do uso de anticoagulantes em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento



ambulatorial; adicionalmente, a anticoagulação está associada a aumento do risco de eventos hemorrágicos, que podem ser ainda mais desafiadores no contexto ambulatorial, no qual por vezes não é factível um acompanhamento mais próximo para minimizar riscos da anticoagulação. Além disso, o único estudo randomizado identificado utilizou o sulodexide, medicamento não disponível para uso no Brasil, servindo como evidência indireta para os demais medicamentos.

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 PREVENT-HD avaliando a rivaroxabana, e o ACTIV4-outpatients e APOLLO avaliando a apixabana.¹⁸⁻²⁰ Essas recomendações estão em linha com as recomendações das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e para implementação:

- O painel de recomendações considerou que não há benefício demonstrado com o uso de anticoagulantes em pacientes com covid-19; adicionalmente, a anticoagulação está associada a aumento do risco de eventos hemorrágicos. Isso pode ser ainda mais desafiador no contexto ambulatorial, no qual por vezes não é factível um acompanhamento mais próximo para minimizar riscos da anticoagulação;
- A recomendação é aplicável a doses profiláticas, intermediárias ou terapêuticas de anticoagulantes, independente da via de administração oral ou parenteral;
- Não há indicação do uso do marcador D-dímero para guiar a utilização de anticoagulantes;
- Deve-se manter ou iniciar o uso de anticoagulantes em pacientes com indicação clínica específica (ex. fibrilação atrial, tromboembolismo venoso);
- Essa recomendação não se aplica para o uso de anticoagulantes no pós-alta de pacientes hospitalizados por covid-19. Nessa população, 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 escore de Pádua e IMPROVE como suporte.

Metanálise (gráficos de floresta):

Não se aplica.

Perfil de evidências:



Os perfis de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso de anticoagulantes para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 são apresentados na Tabela 6 e

Tabela 7. Já na Tabela 8 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

Tabela 6. Devemos utilizar rivaroxabana comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Certeza da evidência				Certeza da evidência	Sumário de Resultados				
			Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais			
						Com placebo			Com rivaroxabam	Risco com placebo	Diferença de risco com rivaroxabam	
Mortalidade												
444 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Não houveram óbitos em ambos os grupos.					
Hospitalização												
444 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{b,c}	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	7/222 (3.2%)	3/222 (1.4%)	RR 0.43 (0.11 para 1.65)	32 por 1.000	18 menos por 1.000 (de 28 menos para 20 mais)	
Progressão da doença												
444 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	44/222 (19.8%)	46/222 (20.7%)	RD 1.0 (-6.4 para 8.4)	198 por 1.000	1 mais por 1.000 (de 6 menos para 8 mais) ^d	
Resolução dos sintomas												
444 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	122/222 (55.0%)	132/222 (59.5%)	RD 4.5 (-4.7 para 13.6)	550 por 1.000	5 mais por 1.000 (de 5 menos para 14 mais) ^d	
Eventos adversos												
449 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Total de EAs: 35 (16%) no grupo rivaroxabam vs 36 (16%) no placebo. EAs graves: 2 (1%) no grupo rivaroxabam vs 7 (3%) no placebo. Sangramento maior: 0% em ambos os grupos Sangramento clinicamente relevante: 5 (2%) no grupo rivaroxabam vs 2 (1%) no placebo.					

IC: Intervalo de confiança; RD: diferença de risco; RR: Risco relativo

Explicações:

- a. O estudo foi interrompido por futilidade.
- b. O estudo apresentou um baixo número de eventos.
- c. O estudo apresentou um intervalo de confiança amplo.
- d. Diferenças de risco inseridas manualmente.

Referências:

Ananworanich, Robin Mogg, Michael W Dunne, et al. Randomized study of rivaroxaban vs. placebo on disease progression and symptoms resolution in high-risk adults with mild COVID-19, Clinical Infectious Diseases, 2021; <https://doi.org/10.1093/cid/ciab813>

Tabela 7. Devemos utilizar sulodexide comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Participantes (estudos) Seguimento	Avaliação da certeza da evidência						Sumário de Resultados				
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Anticoagulantes		Risco com placebo	Diferença de risco com Anticoagulantes
Hospitalização (seguimento: média 21 dias)											
312 (1 ECR)	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	38/157 (24,2%)	23/155 (14,8%)	RR 0,61 (0,38 a 0,97)	242 por 1.000	94 menos por 1.000 (de 150 menos para 7 menos)
Necessidade de suplementação de oxigênio (seguimento: média 21 dias)											
312 (1 ECR)	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	56/157 (35,7%)	39/155 (25,2%)	RR 0,71 (0,50 a 0,99)	357 por 1.000	103 menos por 1.000 (de 178 menos para 4 menos)
Mortalidade (seguimento: média 21 dias)											
312 (1 ECR)	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	muito grave ^e	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	7/157 (4,5%)	5/155 (1,9%)	RR 0,43 (0,10 a 1,64)	45 por 1.000	25 menos por 1.000 (de 40 menos para 29 mais)
Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: média 21 dias)											
312 (1 ECR)	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	muito grave ^e	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	6/157 (3,8%)	3/155 (1,9%)	RR 0,50 (0,12 a 1,98)	38 por 1.000	19 menos por 1.000 (de 34 menos para 37 mais)
Eventos adversos (seguimento: média 21 dias)											
243 (1 ECR)	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	85/119 (71,4%)	96/124 (77,4%)	RR 1,08 (0,93 a 1,25)	714 por 1.000	57 mais por 1.000 (de 50 menos para 179 mais)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

Explicações:

- a. O estudo apresentou perdas de seguimento e dados incompletos.
- b. O estudo ACTIV 4 que avaliou o uso ambulatorial de apixabana em pacientes com covid-19 foi interrompido precocemente por futilidade.
- c. Sulodexide é um anticoagulante que não está disponível no Brasil.
- d. O estudo apresentou um baixo número de eventos.
- e. O estudo apresentou um baixo número de eventos e um intervalo de confiança amplo.

Referências:

Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. Thrombosis and haemostasis 2021;121(7):944-54.



Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

Tabela 8. Processo de tomada de decisão referente ao uso de anticoagulantes no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Sem relevância clínica	A maioria dos painelistas julgou que o benefício não apresenta relevância clínica, com alguns tendendo para benefício pequeno.
Riscos:	Moderado	A maioria dos painelistas considera o risco moderado, com os riscos de sangramento. Julgamento baseado em consenso clínico.
Balanço dos riscos e benefícios:	Provavelmente favorece comparador (não usar)	O grupo entende que o balanço é desfavorável à intervenção, provavelmente favorecendo o comparador.
Certeza da evidência:	Muito baixa	-
Custos:	Moderado	Atualmente, sulodexide não está disponível no Brasil. Considerando outros anticoagulantes, o custo médio para o SUS seria em torno de R\$ 100,00 por paciente. <u>Rivaroxabana (estudo PREVENT-HD)</u> : 10 mg 1x dia por 35 dias. PMVG 17% R\$ 5,42 cada comprimido. Custo do tratamento por paciente: R\$ 190 (Fonte CMED) <u>Apixabana (estudo APOLLO)</u> : 2,5 mg 2x por dia por 30 dias. PMGV 17% R\$ 2,41 cada comprimido. Custo do tratamento por paciente: R\$ 145 (Fonte CMED)
Viabilidade de implementação:	Provavelmente não	Necessário acompanhamento em relação a risco de sangramento. No SUS, o único medicamento disponível atualmente é a varfarina.
Outras considerações:	-	Não foram reportadas outras considerações.

Fonte: elaboração própria.

5.2 Devemos utilizar azitromicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 2.1: Recomendamos não utilizar azitromicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso de

azitromicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, foram revisadas. A lista de referências das diretrizes foi utilizada e, dentre elas, uma revisão sistemática com metanálise em rede foi identificada.²¹ Dos 209 estudos incluídos na revisão, cinco avaliaram o uso de azitromicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, porém apenas três avaliaram o tratamento ambulatorial e foram incluídos na análise destas Diretrizes. Adicionalmente, uma busca na base Pubmed foi realizada em 11/10/2021, a qual retornou 397 referências. Aplicou-se restrição de data considerando apenas as referências publicadas a partir de 10/02/2021, data anterior à última busca da metanálise em rede. Assim, 116 referências foram revisadas, 10 foram selecionadas por título e resumo e três estudos foram selecionados a partir da revisão por texto completo. Além disso, foi realizada busca na plataforma Medrxiv no dia 13/10/2021 sem restrição de data. A busca retornou 214 referências e nenhum estudo adicional foi incluído. As estratégias de busca estão disponíveis na Tabela 32.

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, 5 emitiram recomendações a respeito do uso de azitromicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19. Todas foram desfavoráveis ao uso da terapia.

- **Australian National Taskforce:** não recomenda o uso de azitromicina para o tratamento da covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).
- **Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT):** sugere não utilizar azitromicina no tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
- **NICE:** não recomenda o uso de azitromicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).
- **NIH:** não recomenda o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina e/ou azitromicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19 (graduação AI).
- **OPAS:** azitromicina provavelmente não reduz mortalidade, ventilação mecânica invasiva ou tampouco melhora o tempo até resolução dos sintomas.

Resumo das evidências:

A partir da revisão das diretrizes e das referências resultantes de uma busca estruturada, seis ECRs²²⁻²⁷ avaliando o uso de azitromicina em pacientes com diagnóstico ou suspeita de covid-19, em tratamento ambulatorial, foram encontrados. Não houve diferença na

mortalidade por todas as causas (RR 1,01; IC 95% 0,06 a 16,05; Figura 1); hospitalização (RR 1,00; IC 95% 0,67 a 1,51; Figura 2), ventilação mecânica (RR 0,60; IC 95% 0,15 a 2,47; Figura 3) e admissão na UTI (RR 0,76; IC 95% 0,18 a 3,15; Figura 4) em pessoas tratadas com azitromicina em comparação ao grupo tratamento padrão. Ainda, dos cinco estudos que apresentaram esse desfecho, apenas Rashad e colaboradores (2021) descreveram benefício no desfecho para tempo até resolução dos sintomas. Já em relação aos eventos adversos, três estudos observaram esse desfecho, porém os dados foram analisados por meio de metanálise em dois estudos. Houve um risco aumentado de 204% nos eventos adversos do grupo azitromicina em relação ao grupo controle (RR 3,04; IC 95% 1,17 a 7,91; Figura 5). Ainda, Omrani e colaboradores (2020) observaram o desenvolvimento de pneumonia em três pacientes (2,0%) no grupo HCQ + AZ e um paciente (0,7%) no grupo HCQ. Por fim, em relação aos eventos adversos graves, na metanálise de cinco estudos, não houve diferença entre os grupos (RR 4,91; IC 95% 0,2 a 120,4; Figura 6).

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de azitromicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial. O medicamento não foi recomendado por diretrizes internacionais.

Considerações gerais e para implementação:

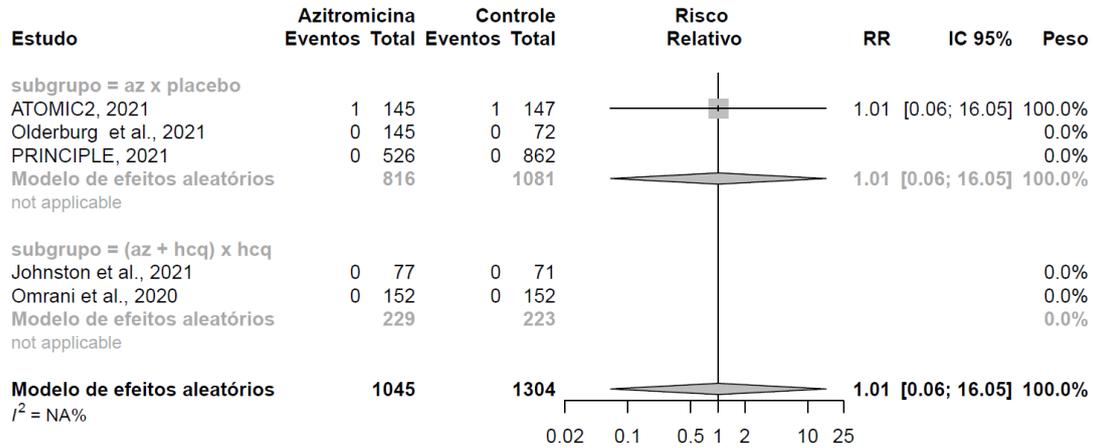
- A azitromicina pode ser utilizada na presença ou suspeita de infecção bacteriana, de acordo com protocolos institucionais ou locais de uso de antimicrobianos.

Metanálise (gráficos de floresta):



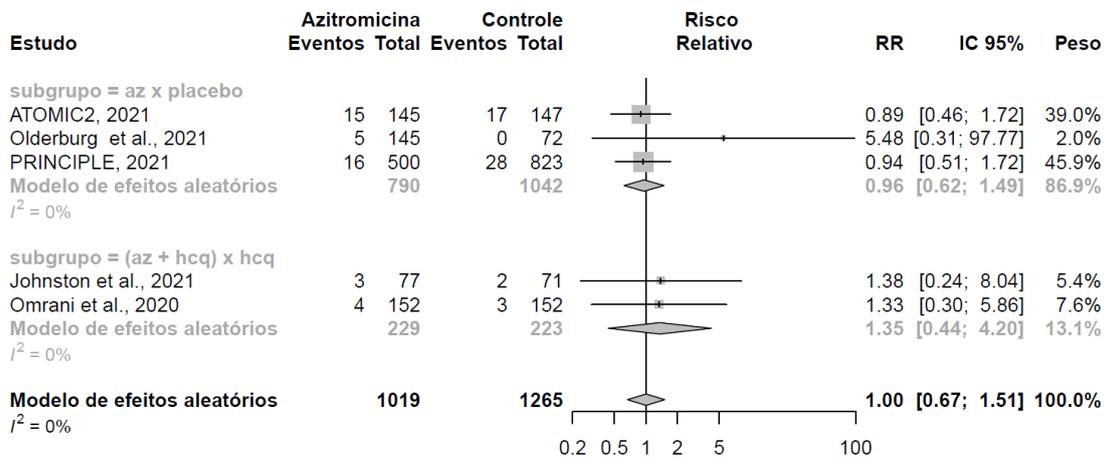
a. Morte

Figura 1. Metanálise avaliando o desfecho mortalidade de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de azitromicina e hidroxiclороquina + azitromicina em comparação a placebo.



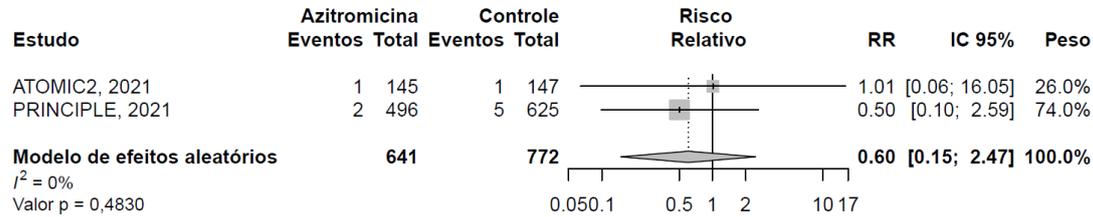
b. Hospitalização

Figura 2. Metanálise avaliando o desfecho hospitalização de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de azitromicina e hidroxiclороquina + azitromicina em comparação a placebo.



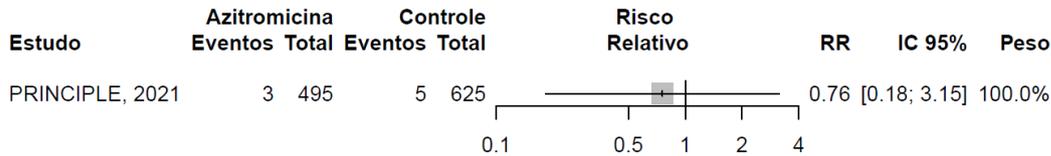
c. Ventilação mecânica

Figura 3. Metanálise avaliando o desfecho ventilação mecânica de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de azitromicina e hidroxiclороquina + azitromicina em comparação a placebo.



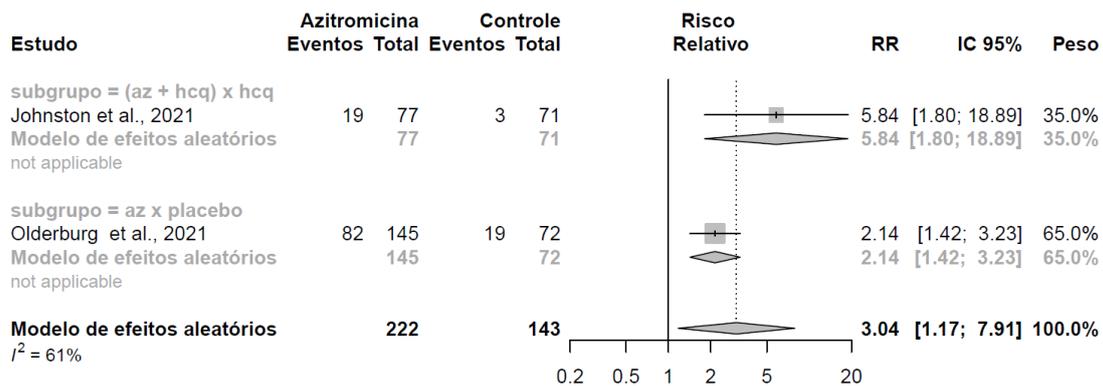
d. Admissão em UTI

Figura 4. Metanálise avaliando o desfecho admissão em UTI de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de azitromicina e hidroxiclороquina + azitromicina em comparação a placebo.



e. Eventos adversos

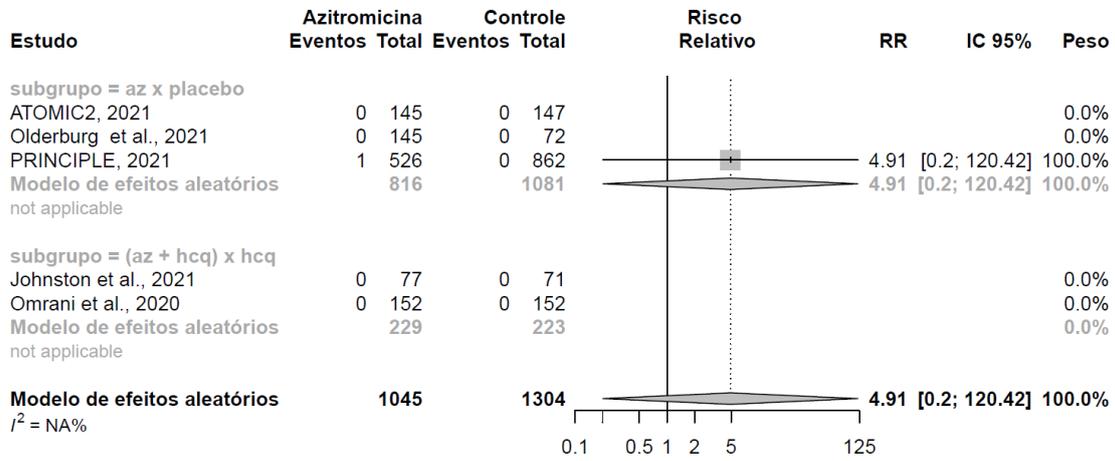
Figura 5. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de azitromicina e hidroxiclороquina + azitromicina em comparação a placebo.





f. Eventos adversos graves

Figura 6. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos graves de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de azitromicina e hidroxicloroquina + azitromicina em comparação a placebo.



Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso de azitromicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 é apresentado na Tabela 9. Já na Tabela 10 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

Tabela 9. Devemos utilizar azitromicina comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com tratamento padrão	Com azitromicina		Risco com tratamento padrão	Diferença de risco com azitromicina	
Mortalidade												
2349 (5 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/1304 (0,1%)	1/1045 (0,1%)	RR 1,01 (0,06 para 16,05)	1 por 1,000	0 menos por 1,000 (de 1 menos para 12 mais)	
Hospitalização												
2284 (5 ECRs)	grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	50/1265 (4,0%)	43/1019 (4,2%)	RR 0,97 (0,64 para 1,46)	40 por 1,000	1 menos por 1,000 (de 14 menos para 18 mais)	
Tempo até resolução dos sintomas												
2338 (5 ECRs)	não grave ^a	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<p>Dos cinco estudos, apenas Rashad apresentou benefício no desfecho para tempo até resolução dos sintomas. Rashad et al., 2021: Houve duração significativamente menor da febre (dias), em pacientes tratados com azitromicina (5,2 ± 2,3) em comparação com o grupo controle (12,9 ± 2,2), p<0,001. A duração da tosse também mostrou menos dias para melhora em pacientes tratados com azitromicina (5,4 ± 2,7) em comparação com o grupo controle (12,9 ± 2,2), p <0,0001. Além disso, a duração da dispneia (dias) mostrou melhora precoce significativa em pacientes tratados com azitromicina (4,6 ± 3,3) em comparação com o grupo de controle (9,3 ± 2,7), p <0,0001. Johnston et al., 2021: o tempo até a resolução dos sintomas não diferiu entre os grupos (HCQ: HR = 1,02, IC 95% -0,63 a 1,64, p = 0,95, HCQ / AZ: HR = 0,91, IC 95% = 0,57 a 1,45, p = 0,70). PRINCIPLE, 2021: Não houve diferença entre os grupos para tempo para a primeira recuperação relatada (HR 1,08, intervalo de credibilidade bayesiana de 95% [BCI] 0,95 a 1,23), igualando a uma estimativa benefício no tempo médio para a primeira recuperação de 0,94 dias (95% BCI -0,56 a 2,43). ATOMIC2, 2021: O estudo não encontrou nenhuma diferença no tempo para a primeira recuperação relatada (razão de risco (HR) 1,08, intervalo de credibilidade bayesiana de 95% 0,95 a 1,23). Omrani et al., 2020: Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo até a resolução dos sintomas. Oldenburg et al., 2020: A proporção</p>					



Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
							de participantes que relataram estar sem sintomas não foi significativamente diferente entre os grupos (50% dos participantes em cada grupo, 66/131 no grupo azitromicina e 35/70 no grupo placebo). Isso correspondeu a uma diferença de prevalência de 0% (IC 95%, -14% a 15%; P> 0,99) e uma razão de prevalência de 1,01 (IC 95%, 0,76-1,39; P> 0,99).				

Ventilação mecânica

1413 (2 ECRs)	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	6/772 (0,8%)	3/641 (0,5%)	RR 0,60 (0,15 para 2,47)	8 por 1,000	3 menos por 1,000 (de 7 menos para 11 mais)
------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	------------------------	--------------	--------------	------------------------------------	-------------	---

Admissão na UTI

1120 (1 ECR)	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	3/625 (0,5%)	5/495 (1,0%)	RR 0,76 (0,18 para 3,15)	5 por 1,000	1 menos por 1,000 (de 4 menos para 10 mais)
-----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	------------------------	--------------	--------------	------------------------------------	-------------	---

Eventos adversos

365 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA ^f	22/143 (15,4%)	101/222 (45,5%)	RR 3,04 (1,17 para 7,91)	154 por 1,000	314 mais por 1,000 (de 26 mais para 1,000 mais)
-----------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-------------------------------	-------------------	--------------------	------------------------------------	---------------	---

Eventos adversos graves

2349 (5 ECRs)	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	0/1304 (0,0%)	1/1045 (0,1%)	RR 4,91 (0,20 para 120,42)	0 por 1,000	0 menos por 1,000 (de 0 menos para 0 menos)
------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	------------------------	---------------	---------------	--------------------------------------	-------------	---

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; **RR:** risco relativo.

Explicações:

- Apesar dos estudos PRINCIPLE, 2021 e ATOMIC2, 2021 serem estudos abertos, os resultados nos desfechos não foram influenciados, assim não penalizado pelo conhecimento da intervenção.
- O (s) estudo (s) apresenta (m) poucos eventos.
- Os estudos PRINCIPLE, 2021 e ATOMIC2, 2021 eram estudos abertos, os resultados nos desfechos poderiam ser influenciados pelo conhecimento da intervenção.
- Intervalo de confiança amplo.
- Um estudo apresentou melhoras no tempo dos sintomas, enquanto os demais estudos não apresentam diferença entre os grupos.
- Adicionalmente, Omrani e colaboradores, 2020 observaram o desenvolvimento de pneumonia em três pacientes (3/152; 2%) no grupo HCQ + AZ e um paciente (1/152; 0,7%) no grupo HCQ.

Referências:

Hinks TSC, Cureton L, Knight R, et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, 47andomized trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2021

Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;326(6):490-98.

Alaa R, Asmaa N, Mohammed HH, et al. Therapeutic efficacy of macrolides in management of patients with mild COVID-19. *Research Square* 2021

Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EclinicalMedicine* 2020;29:100645.

Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a 47andomized, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10279):1063-74.

Johnston C, Brown ER, Stewart J, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EclinicalMedicine* 2021;33:100773.

Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

Tabela 10. Processo de tomada de decisão referente ao uso de azitromicina no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Sem relevância clínica	A maioria dos painelistas julgou que o benefício não apresenta relevância clínica.
Riscos:	Sem relevância clínica	A maioria dos painelistas considera o risco sem relevância. Uso de antibiótico (ATB): pode estar promovendo resistência antimicrobiana a nível de comunidade.
Balanco dos riscos e benefícios:	Provavelmente favorece comparador	Apesar de benefícios e riscos serem em tese sem relevância clínica, há um pouco mais de peso nos eventos adversos (EAs), e a questão do impacto de resistência no uso de AZT.
Certeza da evidência:	Moderado	--
Custos:	Moderado	Os custos de AZ por paciente são relativamente baixos. <u>CMED:</u> Em média R\$ 7,88/cp PMVG 17% Preço do tratamento 1 x por dia/3 dias: R\$ 23,64 Preço do tratamento 1 x por dia/14 dias: R\$ 110,32 <u>BPS:</u> Em média ponderada R\$ 1,57/cp Preço do tratamento 1 x por dia/3 dias: R\$ 4,71 Preço do tratamento 1 x por dia/14 dias: R\$ 21,98 Apesar do custo unitário ser baixo, a população alvo é grande, podendo gerar algum impacto no SUS.
Viabilidade de implementação:	Sim	O medicamento encontra-se disponível no SUS.
Outras considerações:	-	-

Fonte: elaboração própria.



5.3 Devemos utilizar anticorpos monoclonais em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 3.1: Não foi possível realizar recomendação sobre o uso de anticorpos monoclonais em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (sem recomendação, certeza da evidência moderada).

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso ambulatorial de anticorpos monoclonais em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 foram revisadas. Adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura para cada medicamento utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed) e MedRxiv:

Para banlanimabe + etesivimabe, até 13 de outubro de 2021, a busca retornou com 28 referências no PubMed e 86 no MedRxiv, sendo incluído 1 ECR para a síntese de evidências.²⁸ Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, hospitalização ou óbito, tempo até recuperação dos sintomas e eventos adversos. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 11 e as estratégias de busca utilizadas estão disponíveis na Tabela 33.

Para casirivimabe + imdevimabe, até 11 de outubro de 2021, a busca retornou com 36 referências no PubMed e 48 no MedRxiv, sendo incluído 1 ECR para a síntese de evidências²⁹. Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, hospitalização, tempo para resolução dos sintomas e eventos adversos graves. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 12 e as estratégias de busca estão disponíveis na Tabela 34.

Para regdanvimabe, até o dia 11 de outubro de 2021, a busca retornou 10 referências no PubMed e 4 no MedRxiv. Um estudo foi incluído pela base de dados Pubmed³⁰ e outro ECR com resultados parciais para a síntese de evidências foi identificado através da lista de referência de uma diretriz incluída³¹ e além disso, uma nota de divulgação de imprensa foi identificada³², com reporte de alguns resultados finais do estudo. Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, hospitalização, melhora clínica, uso de ventilação mecânica e eventos adversos. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 13 e as estratégias de busca utilizadas estão disponíveis na Tabela 35.

Para sotrovimabe, até o dia 11 de outubro de 2021, a busca retornou com 9 referências no PubMed e 11 no MedRxiv, sendo incluído 1 ECR com análise interina para a síntese de evidências.³³ Além disso, uma nota de divulgação de imprensa foi identificada, com reporte de alguns resultados finais do estudo. Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito,



hospitalização ou óbito, progressão da doença, uso de ventilação mecânica e eventos adversos. O perfil de evidências está apresentado na

Tabela 14 e as estratégias de busca utilizadas estão disponíveis na Tabela 36.

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, quatro emitiram recomendações a respeito do uso de anticorpos monoclonais para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

- **Australian National Taskforce:** Não recomenda o uso de casirivimabe + imdevimabe em pacientes com covid-19 leve ou assintomático, em tratamento ambulatorial, fora do contexto de ECRs (apenas no contexto de pesquisa, certeza da evidência baixa); não recomenda o uso de banlanivimabe + etesevimabe em pacientes com covid-19 fora do contexto de ECRs (apenas no contexto de pesquisa, certeza da evidência baixa); não recomenda o uso de regdanvimabe em pacientes com covid-19 fora do contexto de ECRs (apenas no contexto de pesquisa, certeza da evidência muito baixa); sugere o uso de sotrovimabe no tratamento de pacientes com covid-19 dentro de 5 dias do início de sintomas em adultos que não requerem o uso de O₂ suplementar e com um ou mais fatores de risco para progressão da doença (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
- **IDSA:** Sugere o uso de banlanivimabe+etesevimabe, casirivimabe+imdevimabe ou sotrovimabe ao invés de nenhum anticorpo neutralizante em pacientes com covid-19 leve a moderada e com alto risco de progressão para doença severa, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
- **NIH:** Recomenda o uso de casirivimabe + imdevimabe (graduação AIIa) ou sotrovimabe ao invés de nenhum anticorpo monoclonal no tratamento de pacientes não hospitalizados com covid-19 leve ou moderada com alto risco de progressão da doença; não recomenda o uso de banlanivimabe + etesevimabe para o tratamento ambulatorial de pacientes com grau leve a moderado de covid-19, devido ao aumento na proporção de variantes Gamma (P.1) e Beta (B.1.351) (graduação AIII).
- **OPAS:** Casirivimabe + imdevimabe provavelmente reduz a mortalidade e aumenta a resolução dos sintomas. Em pacientes com doença de início recente leve, casirivimabe + imdevimabe provavelmente reduz as hospitalizações e o tempo até resolução dos sintomas sem aumentar eventos adversos graves, e em indivíduos expostos

casirivimabe + imdevimabe pode reduzir infecções sintomáticas. A certeza das evidências foi de baixa a moderada por causa da imprecisão e do caráter indireto. Banlanivimabe + etesevimabe provavelmente não reduz significativamente o tempo para resolução dos sintomas e os resultados são incertos para os demais desfechos; necessidade de mais pesquisas para realizar recomendações. Sotrovimabe provavelmente reduz hospitalizações e reduz o tempo para resolução dos sintomas em pacientes com covid-19 leve de início recente (certeza da evidência moderada). Regdanvimabe pode reduzir o tempo para resolução dos sintomas em pacientes com covid-19 leve ou moderada, no entanto, a certeza da evidência para esse desfecho foi baixa devido à imprecisão. O seu efeito sobre mortalidade e necessidade de ventilação mecânica são incertos.

Resumo das evidências:

Banlanivimabe + etesevimabe: em pacientes com covid-19 leve a moderada e de alto risco, em tratamento ambulatorial (estudo BLAZE-1), o uso de banlanivimabe + etesevimabe demonstrou redução de hospitalizações ou óbito por qualquer causa em comparação ao placebo (RR 0,30; IC 95% 0,16 a 0,59).²⁸ Não foram observados óbitos no grupo que recebeu o tratamento combinado e ocorreram 10 óbitos no placebo (RR 0,05; IC 95% 0,00 a 0,80). A mediana de tempo para resolução dos sintomas foi menor nos pacientes tratados em comparação aos que receberam placebo (8 dias [IC 95% 7 a 8] vs. 9 dias [IC 95% 8 a 10], $p = 0,007$). As taxas de eventos adversos foram similares entre os pacientes que receberam banlanivimabe+etesevimabe (13%, 69/518) em comparação ao placebo (12%, 60/517).

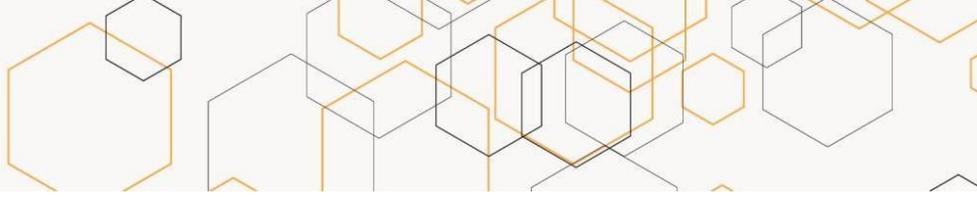
Casirivimabe + imdevimabe: a partir da revisão das diretrizes e das referências resultantes de uma busca estruturada, apenas um ensaio clínico randomizado que avaliou o uso de casirivimabe + imdevimabe em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, foi encontrado. Um ECR de fase III avaliou uma infusão única de 1200 mg ou 2400 mg de casirivimabe + imdevimabe em participantes não hospitalizados com covid-19 leve a moderado.²⁹ Na fase original deste estudo, participantes sem fatores de risco para doença grave foram incluídos; no entanto, 1,040 participantes foram removidos após a randomização e não analisados, pois não tinham fatores de risco para doença grave. Na fase modificada desta investigação, todos os participantes foram considerados de alto risco para doença grave. Foi apresentado o conjunto de dados completo da fase modificada (dose de 1200 mg) para informar as estimativas de efeito, uma vez que nenhuma exclusão foi relatada e análises de sensibilidade foram realizadas para testar a robustez desta abordagem. Entre os pacientes com covid-19, em tratamento



ambulatorial, com pelo menos um fator de risco para doença grave, não houve diferença na mortalidade em 29 dias em pessoas tratadas com casirivimabe + imdevimabe em comparação ao grupo placebo (RR 1,02; IC 95% 0,06 a 16,20). No entanto, houve um menor risco relativo de hospitalização em pessoas tratadas com casirivimabe + imdevimabe (RR 0,27; IC 0,11 a 0,65). Em relação a segurança, os eventos adversos graves foram menos frequentes entre as pessoas que receberam casirivimabe + imdevimabe em comparação com aquelas que receberam placebo (RR 0,34; IC 95% 0,24 a 0,48). Ainda, o tempo médio para a resolução dos sintomas foi 4 dias mais curto no grupo casirivimabe + imdevimabe em comparação ao placebo (10 [9 a 12] vs 14 dias [13 a 16]; $p < 0,0001$).

Regdanvimabe: Dois ECRs que avaliaram o uso de regdanvimabe em pacientes com covid-19 em tratamento ambulatorial foram identificados.^{30 31} Apenas a dose de 40 mg/kg foi considerada na análise destas Diretrizes, sendo essa a posologia indicada na bula vigente no Brasil. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à ocorrência de óbitos (zero eventos em ambos os grupos), eventos adversos (RR 1,05; 0,61 a 1,82; Figura 7) e eventos adversos graves (RR 1,80; 0,31 a 10,39; Figura 8). Apenas o estudo de Eom et al., 2021³¹ avaliou os desfechos hospitalização e ventilação mecânica. Não houve diferença entre os grupos para hospitalização (RR 0,45; IC 0,45 a 1,42) e ventilação mecânica (zero eventos em ambos os grupos). Em relação ao tempo para a resolução dos sintomas, o estudo de Eom et al., 2021³¹ verificou que a mediana do grupo regdanvimabe 40 mg/kg foi de 5,35 dias (IC 95% 3,97 a 6,78) e de 8,77 dias (IC 95% 6,72 a 11,73) no grupo placebo (desfecho avaliado até o dia 14). A razão entre as medianas foi de 1,56 (IC 95% 1,11 a 2,20). A proporção de pacientes que atingiram a melhora clínica no dia 14 foi de 76,8% no grupo regdanvimabe 40 mg/kg ($n/N = 73/95$) e 63,3% no grupo placebo ($n/N = 62/98$). No dia 28, a proporção foi de 87,4% ($n/N = 83/95$) vs. 71,4% ($n/N = 70/98$) no grupo placebo. Já para o estudo Kim et al., 2021³⁰, a média do tempo para melhora clínica (avaliada por meio da ausência de sintomas ou sintomas leves reportados pelos pacientes) foi de $3,21 \pm 3,24$ dias nos pacientes que receberam regdanvimabe 40 mg/kg e de $5,25 \pm 6,73$ dias no grupo placebo (desfecho avaliado até o dia 14).

Ainda, em nota de divulgação à imprensa, a empresa coreana Celltrion publicou que a análise de eficácia com 1.315 pacientes demonstrou redução de 70% do risco de hospitalização ou óbito (2,4% vs. 8,0%; $p < 0,0001$) e redução mediana de 4,9 dias no tempo de duração dos sintomas (mediana 8,4 vs. 13,3 dias, $p < 0,0001$) em pacientes adultos com covid-19 leve ou moderada que fizeram uso de regdanvimabe em comparação ao placebo. Dentre os pacientes com alto risco de progressão para doença grave, houve redução de 72% do risco de hospitalização ou óbito (3,1% vs. 11,1%; $p < 0,0001$) e redução mediana de 4,7 dias no tempo de



duração dos sintomas (mediana 9,3 vs. 14 dias, $p < 0,0001$). Por fim, análise de segurança mostrou que não houve diferença clinicamente significativa entre os grupos do estudo em relação à ocorrência de eventos adversos. As reações relacionadas à infusão foram leves e transitórias e a maioria dos pacientes se recuperou entre os dias 1 e 3.³²

Sotrovimabe: Análise interina de eficácia com 583 pacientes (291 do grupo sotrovimabe e 292 do grupo placebo) demonstrou que, após acompanhamento de 29 dias, houve redução da necessidade de hospitalização por mais de 24h ou óbito (RR 0,15; IC 95% 0,04 a 0,56) dentre os pacientes que fizeram uso de sotrovimabe.³³ Adicionalmente, houve redução da proporção de pacientes que apresentou progressão da doença, definida como necessidade de O₂ suplementar (RR 0,11; IC 95% 0,02 a 0,45). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à mortalidade (RR 0,33; IC 95% 0,01 a 8,18) e necessidade de ventilação mecânica (RR 0,20; IC 95% 0,01 a 4,16). Na análise interina de segurança com 868 pacientes (430 do grupo sotrovimabe e 438 do grupo placebo) não houve diferença significativa em relação à ocorrência de eventos adversos (RR 0,87; IC 95% 0,66 a 1,16). Já a ocorrência de eventos adversos graves foi menor no grupo que fez uso de sotrovimabe (RR 0,27; IC 95% 0,12 a 0,63) devido à redução do número de hospitalizações por covid-19. Em nota de divulgação à imprensa, a empresa britânica GlaxoSmithKline publicou que a análise de eficácia com 1.057 pacientes demonstrou redução de 79% do risco de hospitalização ou óbito em adultos com covid-19 leve ou moderada com alto risco de progressão para doença grave ($p < 0,001$). Dentre os pacientes que fizeram uso de sotrovimabe 6 (1%) foram hospitalizados por mais de 24h em comparação a 30 (6%) pacientes do grupo placebo. Dentre os 6 pacientes hospitalizados, 3 podem ter sido devido a outras causas não relacionadas a covid-19 (obstrução intestinal, câncer de pulmão e úlcera). Por fim, análise de segurança com 1.037 pacientes identificou que os eventos adversos mais comuns observados no grupo que fez uso de sotrovimabe foram diarreia (2%) e irritação (1%), todos de intensidade leve ou moderada.³⁴

Planas e colaboradores (2021)³⁵ avaliaram a sensibilidade da variante Delta aos anticorpos monoclonais. Os autores reportaram que o banlanivimabe perde a sua atividade antiviral contra a variante Delta, ao passo que etesivimabe, casirivimabe + imdevimabe permanecem ativos contra a variante. Para maiores detalhes sobre as variantes, ver Tabela 44.³⁶

Justificativa para a recomendação:

- O painel de recomendações considerou que os anticorpos monoclonais são eficazes no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, reduzindo hospitalização e tempo até a melhora de sintomas quando usado

precocemente e em pacientes com alto risco para covid-19. Porém, há fatores de incerteza sobre o benefício com seu uso, além da intervenção possuir custo elevado, havendo limitações quanto à disponibilidade e implementação. É necessário que a Conitec reavalie sua incorporação à luz do cenário atual, contextualizando a evidência com questões relacionadas a custos, viabilidade de implementação, equidade e acesso ao medicamento. Esses fatores justificam porque não foi possível realizar recomendação sobre o uso de anticorpos monoclonais em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.

Considerações gerais e para implementação:

- Atualmente, os seguintes anticorpos monoclonais possuem aprovação sanitária para uso em pacientes com covid-19 no Brasil: banlanivimabe + etesivimabe, casirivimabe + imdevimabe, regdanvimabe e sotrovimabe;
- O painel de recomendações considerou que os anticorpos monoclonais são eficazes no tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19, uma vez que reduziram hospitalização e tempo até a melhora de sintomas quando usado no início das manifestações da doença e em pacientes com alto risco para covid-19;
- Há fatores de incerteza sobre o benefício com o uso deste medicamento: os estudos avaliaram apenas pacientes não vacinados para covid-19; assim, seu benefício possui maior incerteza em um contexto no qual a maioria da população de alto risco já se encontra atualmente vacinada. Além disso, os estudos clínicos foram realizados em localidades com diferentes perfis de variantes do novo coronavírus, sendo incerto seu benefício no Brasil, em que há predominância das variantes gama e delta;
- O medicamento pode ser considerado em pacientes não-vacinados (ou com indicação de reforço de dose, sem tê-la recebido) e com risco alto de progressão da doença: idade a partir de 65 anos, sobrepeso ou obesidade, doença renal crônica, diabetes, doença cardiovascular, hipertensão, doença pulmonar crônica, anemia falciforme, distúrbios do neurodesenvolvimento (ex. Paralisia cerebral) e dependência de dispositivos médicos (ex. Gastrostomia, traqueostomia);
- Deve ser administrado preferencialmente nos primeiros três dias de sintomas;
- Ainda não há evidência adequada sobre a manutenção da eficácia dos anticorpos monoclonais para as diferentes variantes do novo coronavírus. O banlanivimabe mostrou reduzido efeito *in vitro* para as variantes Gama e Delta; enquanto casirivimabe



+ imdevimabe permanecem ativos contra a variante Delta;

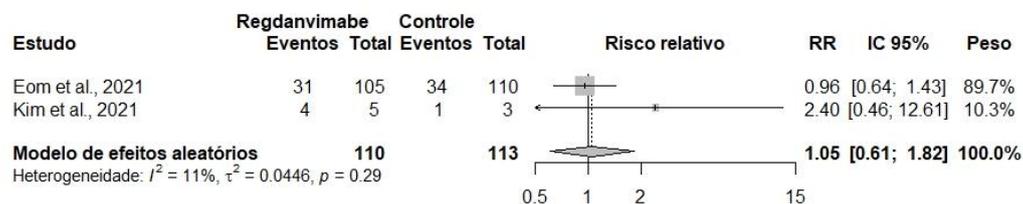
- A intervenção possui custo elevado, havendo limitações quanto à disponibilidade e implementação, com o medicamento sendo autorizado apenas para o uso hospitalar, representando desafio logístico e aumentando barreiras de adesão e acesso;
- Os anticorpos monoclonais foram avaliados pela Conitec previamente (casirivimabe + imdevimabe e banlanivimabe + etesevimabe), não sendo a incorporação destes medicamentos recomendada naquele momento, não estando assim disponíveis no SUS. É necessário que a Conitec reavalie sua incorporação à luz do cenário atual, contextualizando a evidência com questões relacionadas a custos, viabilidade de implantação, equidade e acesso.

Metanálise (gráficos de floresta):

Regdanvimabe

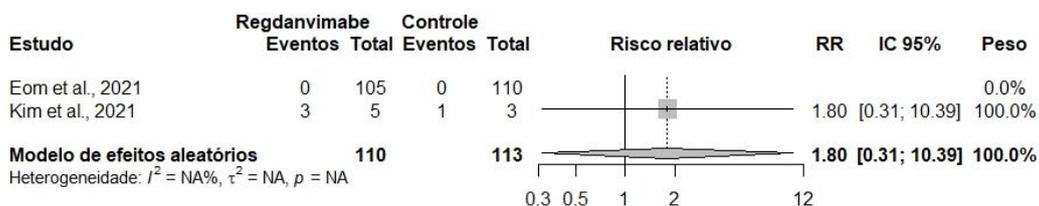
a. Eventos adversos

Figura 7. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de regdanvimabe em comparação a placebo.



b. Eventos adversos graves

Figura 8. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos graves de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de regdanvimabe em comparação a placebo.



Perfil de evidências:

Os perfis de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 fazendo uso de banlanivimabe + etesivimabe, casirivimabe + imdevimabe, regdanvimabe ou sotrovimabe estão apresentados na Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13 e

Tabela 14, respectivamente. Já na Tabela 15 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.



Tabela 11. Devemos utilizar banlanivimabe + etesivimabe comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com cuidados usuais sem uso de banlanivimabe + etesevimabe	Com banlanivimabe + etesevimabe		Risco com cuidados usuais sem uso de banlanivimabe + etesevimabe	Diferença de risco com banlanivimabe + etesevimabe
Mortalidade (seguimento: 29 dias)											
1035 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	10/517 (1,9%)	0/518 (0,0%)	RR 0,05 (0,00 para 0,80) ^c	19 por 1,000	19 menos por 1,000 (de 31 menos para 7 menos) ^d
Hospitalização ou óbito por qualquer causa (seguimento: 29 dias; avaliado com: >= 24 horas de internação)											
1035 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	36/517 (7,0%)	11/518 (2,1%)	RR 0,30 (0,16 para 0,59)	70 por 1,000	49 menos por 1,000 (de 58 menos para 29 menos)
Eventos adversos graves											
1035 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	5/517 (1,0%)	7/518 (1,4%)	RR 1,40 (0,45 para 4,37)	10 por 1,000	4 mais por 1,000 (de 5 menos para 33 mais)
Tempo até resolução de sintomas											
1035 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	A mediana do tempo para resolução sustentada dos sintomas foi menor nos pacientes que receberam banlanivimabe + etesevimabe comparado aos que receberam placebo (8 dias IC 95% 7 a 8 vs 9 dias 8 a 10, p = 0,007).				

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações:

- a. Penalização por evidência indireta devido às mudanças nos perfis das variantes circulantes.
- b. Presença de fragilidade, baixo número de eventos.
- c. Uma taxa com 0% de eventos impede o cálculo do RR.
- d. O IC 95% foi considerado amplo devido aos dados esparsos, a diferença absoluta de risco foi calculada de forma independente e não baseada no RR.

Referências:

Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. The New England journal of medicine 2021 doi: 10.1056/NEJMoa2102685 [published Online First: 2021/07/15].

Tabela 12. Devemos utilizar casirivimabe + imdevimabe comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

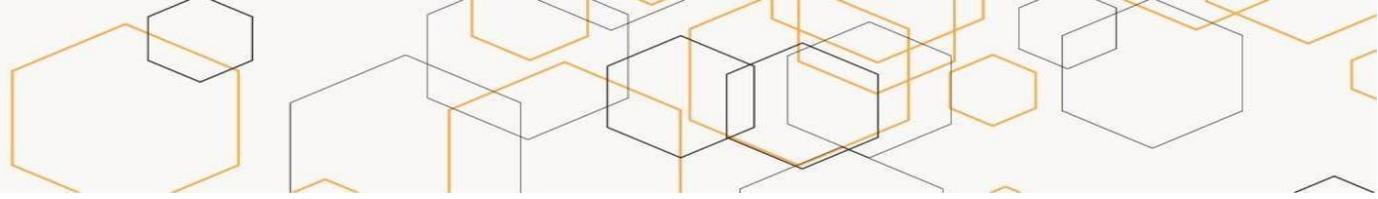
Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Casirivimabe+imdevimabe		Risco com placebo	Diferença de risco com Casirivimabe+imdevimabe
Mortalidade por todas as causas (seguimento: média 29 dias; avaliado com: 1,200 mg)											
1484 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{b,c}	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/748 (0,1%)	1/736 (0,1%)	RR 1,02 (0,06 para 16,20)	1 por 1,000	0 menos por 1,000 (de 4 menos para 4 mais) ^d
Hospitalizações relacionadas a COVID-19 (seguimento: média 29 dias; avaliado com: 1,200 mg)											
1484 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave ^e	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	23/748 (3,1%)	6/736 (0,8%)	RR 0,27 (0,11 para 0,65)	31 por 1,000	22 menos por 1,000 (de 27 menos para 11 menos)
Eventos adversos graves – reações de hipersensibilidade de grau ≥2, reações relacionadas à infusão de grau ≥2 e eventos adversos que requerem atenção médica em uma unidade de saúde. (seguimento: média 29 dias; avaliado com: todas as doses)											
5531 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	74/1843 (4,0%)	50/3688 (1,4%)	RR 0,34 (0,24 para 0,48)	40 por 1,000	27 menos por 1,000 (de 31 menos para 21 menos)
Tempo para resolução de sintomas (seguimento: média 29 dias; avaliado com: 1,200 mg)											
1353 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	O tempo médio para a resolução dos sintomas de covid-19 foi 4 dias mais curto no grupo casirivimabe + imdevimabe em comparação ao placebo [10 (9 a 12) vs 14 dias (13 a 16); p < 0,0001].				

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; DM: diferença de média

Explicações:

a. Excluídas diferenciais de eventos pós-randomização (1.040 participantes) na fase original (participantes sem fatores de risco) são desconhecidas. Estudo não realizou análise por intenção de tratar. Foi optado por não rebaixar esse domínio, pois os dados neste perfil de evidência são limitados apenas à dose de 1.200 mg da fase alterada e não a todo o conjunto de dados (1.200 mg é a dose atualmente recomendada). No entanto, a análise de sensibilidade de todo o conjunto de dados mostrou resultados semelhantes: para hospitalizações 23/2091 vs 59/1341; RR 0,25 (IC 95% 0,16, 0,4); mortes: 2/2091 vs 3/1341; RR 0,43 (IC 95% 0,08, 2,3).

b. Pequeno número de eventos; fragilidade presente.



c. IC de 95% não pode excluir nenhuma diferença ou aumento da mortalidade.

d. Como o IC de 95% do RR é amplo devido a dados esparsos, a diferença de risco absoluto foi recalculada de forma independente e não com base no RR.

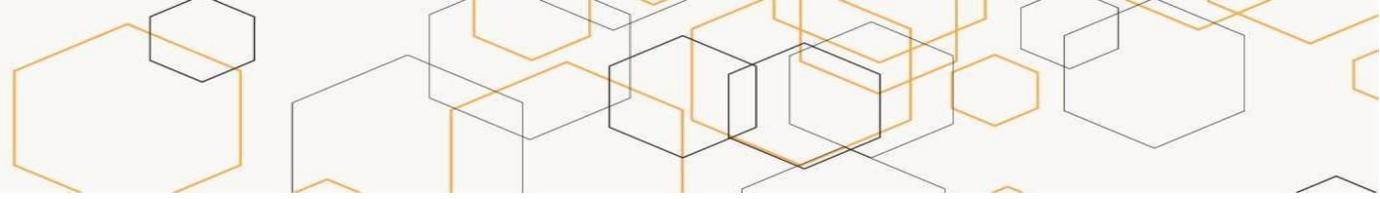
e. As hospitalizações relacionadas ao covid-19 são um desfecho substituto para admissão na UTI, ventilação mecânica e morte. Optado por não rebaixar esse domínio.

Referências:

Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhole R, Xiao J, Hooper AT, Hamilton JD, Musser BJ, Rofail D, Hussein M, Im J, Atmodjo DY, Perry C, Pan C, Mahmood A, Hosain R, Davis JD, Turner KC, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Roque-Guerrero L, Acloque G, Aazami H, Cannon K, Simón-Campos JA, Bocchini JA, Kowal B, DiCioccio AT, Soo Y, Geba GP, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD; Trial Investigators. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Sep 29. doi: 10.1056/NEJMoa2108163.

Tabela 13. Devemos utilizar regdanvimabe comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com regdanvimabe		Risco com placebo	Diferença de risco com regdanvimabe
Mortalidade (seguimento: variação 14 dias para 28 dias)											
223 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	0/113 (0,0%)	0/110 (0,0%)	não estimável	0 por 1.000	
Hospitalização (seguimento: média 28 dias)											
204 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	9/103 (8,7%)	4/101 (4,0%)	RR 0,45 (0,14 para 1,42)	87 por 1.000	48 menos por 1,000 (de 75 menos para 37 mais)
Melhora clínica (seguimento: variação 14 dias para 28 dias)											
212 (2 ECRs)	grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	EOM et al., 2021: A mediana do tempo para melhora clínica (avaliada por meio da ausência de sintomas reportados pelos pacientes) foi de 5,35 dias (IC 95% 3,97 a 6,78) nos pacientes que receberam regdanvimabe 40 mg/kg e de 8,77 dias (IC 95% 6,72 a 11,73) no grupo placebo (desfecho avaliado até o dia 14). A razão entre as medianas foi de 1,56 (IC 95% 1,11 a 2,20). A proporção de pacientes que atingiram a melhora clínica no dia 14 foi de 76,8% nos pacientes que usaram regdanvimabe 40 mg/kg (n/N = 73/95) e 63,3% no grupo placebo (n/N = 62/98). No dia 28, a proporção foi de 87,4% (n/N = 83/95) vs. 71,4% (n/N = 70/98) no grupo placebo.				



Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados					
							Kim et al., 2021: A média do tempo para melhora clínica (avaliada por meio da ausência de sintomas ou sintomas leves reportados pelos pacientes) foi de 3,21 ± 3,24 dias nos pacientes que receberam regdanvimabe 40 mg/kg e de 5,25 ± 6,73 dias no grupo placebo (desfecho avaliado até o dia 14).					
Ventilação mecânica (seguimento: média 28 dias)												
204 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	0/103 (0,0%)	0/101 (0,0%)	não estimável	0 por 1.000		
Eventos adversos (seguimento: variação 14 dias para 28 dias)												
223 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	35/113 (31,0%)	35/110 (3180%)	RR 1,05 (0,61 para 1,82)	310 por 1.000	15 mais por 1.000 (de 121 menos para 254 mais)	
Eventos adversos graves (seguimento: variação 14 dias para 28 dias)												
212 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	1/113 (0,9%)	3/110 (2,8%)	RR 1,80 (0,31 para 10,39)	9 por 1.000	8 mais por 1.000 (de 7 menos para 89 mais)	

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; **RR:** risco relativo.

Explicações:

- Ausência de eventos.
- Pequeno número de eventos e intervalo de confiança amplo, abrangendo risco e benefício.
- Desfecho avaliado subjetivamente.
- Amostra pequena.
- Pequeno número de eventos.

Referências:

Joong Sik E, Michael I, Anca S-C, et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Research Square 2021 doi: 10.21203/rs.3.rs-296518/v1

Kim JY, Jang YR, Hong JH, et al. Safety, Virologic Efficacy, and Pharmacokinetics of CT-P59, a Neutralizing Monoclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Protein: Two Randomized, Placebo-Controlled, Phase I Studies in Healthy Individuals and Patients With Mild SARS-CoV-2 Infection. Clin Ther. 2021 Aug 23;50(14):2918-2928. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.08.009.

Celltrion announces positive top-line results from global Phase III trial of regdanvimab (CT-P59), an anti-COVID-19 monoclonal antibody treatment 2021 [Available from: https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=498&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=

Tabela 14. Devemos utilizar sotrovimabe comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Sotrovimabe		Risco com placebo	Diferença de risco com Sotrovimabe
Hospitalização (> 24 horas por qualquer causa) ou óbito (seguimento: média 29 dias)											
583 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	21/292 (7,2%)	3/291 (1,0%)	RR 0,15 (0,04 a 0,56)	72 por 1.000	61 menos por 1.000 (de 69 menos para 32 menos)
Mortalidade (seguimento: média 29 dias)*											
583 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/292 (0,3%)	0/291 (0,0%)	RR 0,33 (0,01 a 8,18)	3 por 1.000	2 menos por 1.000 (de 3 menos para 25 mais)
Progressão da doença (uso de O₂ suplementar) (seguimento: média 29 dias)*											
583 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	19/292 (6,5%)	2/291 (0,7%)	RR 0,11 (0,02 a 0,45)	65 por 1.000	58 menos por 1.000 (de 64 menos para 36 menos)
Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: média 29 dias)*											
583 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/292 (0,7%)	0/291 (0,0%)	RR 0,20 (0,01 a 4,16)	7 por 1.000	5 menos por 1.000 (de 7 menos para 22 mais)
Eventos adversos (seguimento: média 29 dias)*											
868 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	85/438 (19,4%)	73/430 (17,0%)	RR 0,87 (0,66 a 1,16)	194 por 1.000	25 menos por 1.000 (de 66 menos para 31 mais)
Eventos adversos graves (seguimento: média 29 dias)*											
868 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA ^e	26/438 (5,9%)	7/430 (1,6%)	RR 0,27 (0,12 a 0,63)	59 por 1.000	43 menos por 1.000 (de 52 menos para 22 menos)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.

* Efeito relativo estimado com base nos resultados apresentados pelo artigo.

Explicações:

a. Pequeno número de eventos.

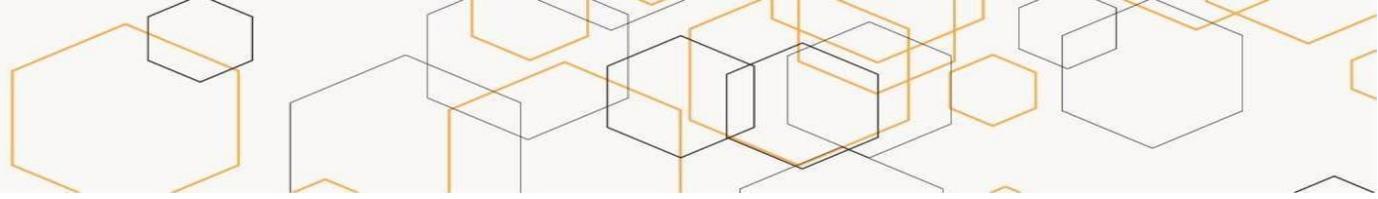
b. Pequeno número de eventos e intervalo de confiança é amplo, abrangendo risco e benefício.

c. Intervalo de confiança amplo, abrangendo risco e benefício.

d. Os principais eventos adversos foram diarreia (6 pacientes do grupo sotrovimabe vs. 3 pacientes do grupo placebo) e reações relacionadas à infusão do medicamento (ocorrência de 1% em ambos os grupos).

e. A maioria dos eventos adversos graves foram hospitalizações por causas relacionadas à covid-19. Nenhum evento grave foi considerado associado ao uso de sotrovimabe.

Referências:



GSK and Vir Biotechnology announce continuing progress of the COMET clinical development programme for sotrovimab 2021 [Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-and-vir-biotechnology-announce-continuing-progress-of-the-comet-clinical-development-programme-for-sotrovimab/>].


Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table – EtD):

Tabela 15. Processo de tomada de decisão referente ao uso de anticorpos monoclonais no tratamento de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Pequeno	Banlanivimabe+etesimabe, Casirivimabe + indevimabe e Sotrovimabe: A maioria dos painelistas julgou que o benefício é pequeno. Regdanvimabe: O entendimento da maioria dos painelistas foi de que o benefício apresentado foi pequeno, com alguns direcionando para moderado.
Riscos:	Sem relevância clínica	A maioria dos painelistas considera os medicamentos bem tolerado, com os riscos sendo relativamente baixos, e a relevância clínica ausente ou pequena.
Balanco dos riscos e benefícios:	Provavelmente favorece	-
Certeza da evidência:	Baixa	Banlanivimabe+etesimabe
	Moderada	Casirivimabe + indevimabe, Regdanvimabe e Sotrovimabe
Custos:	Custo grande	Banlanivimabe+etesimabe: Preço do tratamento por paciente (1 ampola de bamlanivimabe 700 mg e 2 ampolas de etesevimabe 700mg (1.400 mg) em dose única) = R\$ 5.596,50 (U\$ 1.050; câmbio de R\$ 5,33 por dólar). Casirivimabe + indevimabe: O custo proposto para incorporação no SUS foi de R\$6.946,80 por paciente, a ser acrescido dos custos de infusão do medicamento. Além disso, o painel entendeu que haveria outros custos relacionados a criação de centros especializados e treinamento das equipes. Regdanvimabe e Sotrovimabe: Não foram encontradas informações de custo do medicamento no Brasil.
Viabilidade de implementação:	Variável	O painel discutiu que a viabilidade é variável, pois depende de diversos fatores como o número de casos da doença e a necessidade de escalar os centros especializados e equipes treinadas. Houve o entendimento de que a viabilidade de implementação depende também do local que se está considerando, pois há centros mais preparados e com mais expertise em comparação a outros. Por fim, o medicamento deve ser infundido após resultado positivo de exame molecular para SARS-CoV-2. O resultado desses exames é disponibilizado com mais agilidade em alguns cenários do sistema de saúde brasileiro. É sabido que no SUS há possibilidade de o resultado



do exame ser disponibilizado após a janela de tempo necessária para infusão do medicamento.

Outras considerações: - Pontuou-se a possível redução de eficácia em relação às variantes do vírus.

Fonte: elaboração própria.

5.4 Devemos utilizar budesonida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 4.1: Sugerimos não utilizar budesonida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Métodos e resultados da busca:

Para a tomada de decisão, foram revisadas as diretrizes disponíveis e, adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed; 11 de outubro de 2021) e medRxiv (13 de outubro de 2021; Tabela 37). A busca retornou com 192 referências no PubMed e 41 no medRxiv, sendo incluídos 2 ECRs para a síntese de evidências.^{37 38} Foram localizadas evidências sobre os desfechos de hospitalização ou óbito, hospitalização ou atendimento na emergência, admissão na UTI, ventilação mecânica, tempo até a recuperação ou resolução dos sintomas, taxa de resolução dos sintomas e eventos adversos. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 16.

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, cinco emitiram recomendações ou posicionamentos a respeito do uso de budesonida para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19. Uma foi desfavorável ao uso da terapia, duas reportaram que os pacientes que estavam em uso da terapia para outras condições não devem ser descontinuados e duas sinalizaram que as evidências ainda são esparsas para realizar recomendações.

- **Australian National Taskforce:** não recomenda o uso de budesonida para o tratamento de covid-19 fora do contexto de ECRs com aprovação em comitê de ética (apenas no contexto de pesquisa).
- **European Medicine Agency EMA** (posicionamento): atualmente, não há evidências suficientes de que os corticosteroides inalatórios sejam benéficos para pacientes com covid-19.

- **NIH:** os pacientes com covid-19 que estiverem recebendo terapia com corticosteroides inalatórios ou sistêmicos para uma condição subjacente não devem descontinuar esses medicamentos, a menos que a interrupção seja justificada de outra forma por sua condição clínica (graduação AIII).
- **German Society for Applied Allergology (AeDA) e German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO)** (*Position Paper – Recommendations for use of topical inhalant budesonide in COVID-19*)^{1*}: enfatizaram a necessidade de continuação e uso de glicocorticóides inalatórios em pacientes com doenças inflamatórias das vias aéreas no início da pandemia.
- **OPAS:** incerteza nos benefícios e danos potenciais. Mais pesquisas são necessárias.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, os painelistas discutiram as evidências de 2 ECRs *open-label* (STOIC, artigo publicado, fase 2; PRINCIPLE, artigo publicado, fase 3) que avaliaram os efeitos de budesonida (400mg, 2 puffs por aplicação, 2x/dia, totalizando 1600mg por dia).^{37 38} O estudo STOIC incluiu 146 pacientes com sintomas de covid-19 e demonstrou benefício para hospitalizações/visitas à emergência (2 [3%] vs 11 [15%], diferença entre as proporções 0,123; IC 95% 0,033 a 0,213; $p = 0,009$) e não foi encontrada diferença para o tempo até resolução dos sintomas (Budesonida: 4 dias, IC95% 3 a 6; Controle: 3 dias, IC 95% 2 a 5; log-rank test $p = 0,080$).³⁷ O estudo PRINCIPLE incluiu 1.856 pacientes nas análises primárias e não demonstrou benefícios com o uso de budesonida para os desfechos hospitalizações/óbito (Budesonida: 72/787 [9%]; Controle: 116/1069 [11%]; OR 0,75; IC 95% 0,55 a 1,03), admissões na UTI (Budesonida: 10/771 [1%]; Controle: 21/779 [3%]; RR 0,48; IC 95% 0,23 a 1,01; $p = 0,068$) ou para ventilação mecânica (Budesonida: 13/776 [1,5%]; Controle: 14/784 [1,4%]; RR 0,94; IC 95% 0,44 a 1,98; $p > 0,99$). Houve evidência de benefício no tempo até o primeiro relato de recuperação no grupo budesonida em comparação aos cuidados usuais (HR 1,21; ICB 95% 1,08 a 1,36; mediana estimada de benefício 2,94, IC 95% 1,19 a 5,11 dias; probabilidade de superioridade $> 0,999$, atingindo o limiar pré especificado para superioridade 0,99).³⁸

A Tabela 17 apresenta o resumo das evidências que foram consideradas para a tomada de decisão.

^{1*} As sociedades se manifestaram a favor da manutenção do uso de glicocorticóides inalatórios, mas sem ter sido realizado um processo formal de diretrizes.



Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial. Os estudos disponíveis até o momento são abertos, com benefício sendo apresentado para desfechos subjetivos. Além disso, os estudos em geral avaliaram pacientes com maior risco, sendo inexistente a evidência para pacientes de baixo risco (jovens e sem comorbidades). Dessa forma, justifica-se a recomendação condicional contra o uso de budesonida no momento.

Considerações gerais e para implementação:

- O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial. Os ensaios clínicos disponíveis até o momento são abertos, com benefício sendo apresentado para desfechos subjetivos. Além disso, os estudos em geral avaliaram pacientes com maior risco, sendo inexistente a evidência para pacientes de baixo risco (jovens e sem comorbidades);
- Pacientes com outras indicações clínicas para o uso da budesonida (ex. Asma) possuem benefício com seu início ou manutenção.

Metanálise (gráficos de floresta):

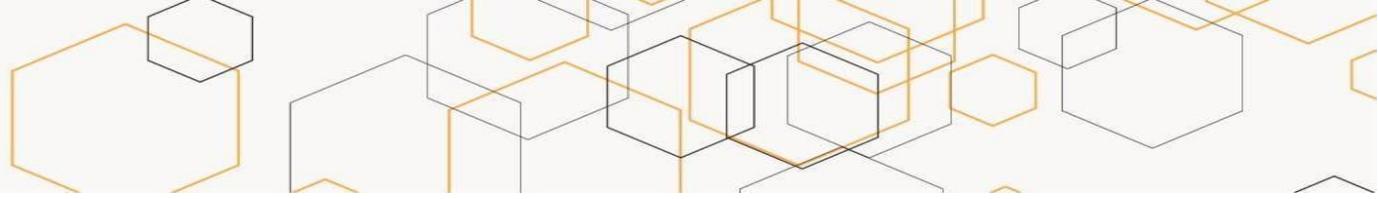
Não se aplica.

Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso de budesonida para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 é apresentado na Tabela 16. Já na Tabela 17 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

Tabela 16. Devemos utilizar budesonida comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com cuidados usuais	Com budesonida		Risco com cuidados usuais	Diferença de risco com budesonida
Hospitalização/óbitos											
1856 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	116/1069 (10.9%)	72/787 (9.1%)	OR 0.75 (0.55 para 1.03)	109 por 1.000	25 menos por 1.000 (de 46 menos para 3 mais)
Hospitalização/atendimentos na emergência											
146 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	11/73 (15.1%)	2/73 (2.7%)	RD 0.123 (0.033 para 0.213)	151 por 1.000	123 menos por 1.000 (de 213 menos para 33 menos)
Admissão na UTI											
1550 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	21/779 (2.7%)	10/771 (1.3%)	RR 0.48 (0.23 para 1.01)	27 por 1.000	14 menos por 1.000 (de 21 menos para 0 menos)
Ventilação mecânica											
1560 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	14/784 (1.8%)	13/776 (1.7%)	RR 0.94 (0.44 para 1.98)	18 por 1.000	1 menos por 1.000 (de 10 menos para 17 mais)
Tempo até recuperação / resolução dos sintomas											
1954 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	No estudo PRINCIPLE houve evidência de benefício no tempo até o primeiro reporte de recuperação no grupo budesonida em comparação aos cuidados usuais (HR 1,21, ICB 95% 1,08 a 1,36; mediana estimada de benefício 2,94, IC 95% 1,19 a 5,11 dias; probabilidade de superioridade 0,999, atingindo o limiar pré especificado para superioridade 0,99). No estudo STOIC, não foi encontrada diferença entre o tempo até resolução dos sintomas avaliada por questionário (B: 4 dias, IC95% 3 a 6; C: 3 dias, IC 95% 2 a 5; log-rank test p = 0,080).				



Certeza da evidência	Sumário de Resultados
----------------------	-----------------------

Resolução do sintomas (seguimento: 14 dias)

146 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	49/73 (67.1%)	55/73 (75.3%)	RD 0.100 (-0.040 para 0.241)	671 por 1.000	100 menos por 1.000 (de 241 menos para 4 mais)
----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	---------------	--	---------------	--

Eventos adversos

1806 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	No estudo PRINCIPLE, dois participantes do grupo budesonida e quatro participantes do grupo de cuidados usuais relataram hospitalizações não relacionadas ao covid-19. No estudo STOIC, cinco pacientes do grupo budesonida relataram um evento adverso cada (quatro reportaram dor de garganta; um relatou tonturas), resolvidos com a cessação da budesonida.				
------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---	--	--	--	--

IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo

Explicações

- a. Estudo open-label, os pesquisadores e pacientes não estavam cegados para a intervenção/controlado, apresentando maior risco de viés principalmente no domínio que avalia a medida nos desfechos.
- b. IC 95% amplo e baixo número de eventos.
- c. Baixo número de eventos.
- d. IC 95% amplo.

Referências

Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, 68 randomized controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2021;9(7):763-72.

Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a 68 randomized, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;398(10303):843-55.



Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

Tabela 17. Processo de tomada de decisão referente ao uso de budesonida no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Pequeno	O entendimento da maioria dos painelistas foi de que o benefício apresentado foi pequeno, com alguns direcionando para sem relevância clínica.
Riscos:	Sem relevância clínica	A maioria dos painelistas considera o medicamento bem tolerado, com os riscos tendo relevância clínica ausente ou pequena.
Balanco dos riscos e benefícios:	Equilibrado	Não há claro benefício a favor ou contra a intervenção ou o comparador.
Certeza da evidência:	Baixa	Os estudos eram abertos e seus desfechos eram subjetivos, autorrelatados.
Custos:	Custos moderados	De acordo com a CMED, PMGV 17%, 400 MCG CAP GEL DURA P/ INAL CT BL AL PLAS TRANS X 60 + INAL apresenta um custo de R\$45,90. Para o tratamento com 1600µg/dia, estima-se que o custo diário seria de R\$3,06. Por 14 dias, seria necessário aproximadamente 1 caixa, tendo o custo de R\$45,90. O Banco de Preços em Saúde apresenta custo de R\$28,40 (caixa com 50 cápsulas e um inalador)
Viabilidade de implementação:	Provavelmente sim	O medicamento é de uso <i>off-label</i> para tratamento de covid-19, mas está disponível no SUS. É necessário treinar minimamente os pacientes para o uso adequado.
Outras considerações:	-	-

Fonte: elaboração própria.

5.5 Devemos utilizar colchicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 5: Sugerimos não utilizar colchicina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza de evidência baixa).

Métodos e resultados da busca:

Na tomada de decisão, foram utilizadas as evidências oriundas das diretrizes disponíveis e, adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed) e MedRxiv (13 de outubro de 2021; Tabela 38). A busca retornou



com 67 referências no PubMed e 97 no MedRxiv, sendo incluído 2 ECRs para a síntese de evidências.^{39,40} Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, hospitalização, tempo para melhora clínica, uso de ventilação mecânica e eventos adversos. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 18, correspondendo a pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, cinco emitiram recomendações a respeito do uso de colchicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19. Quatro foram desfavoráveis ao uso da terapia e uma delas declarou que não havia evidências suficientes para emitir uma recomendação, seja a favor ou contra a tecnologia.

- **AMB:** não recomenda o uso de colchicina no tratamento de pacientes com quadro de covid-19 leve (não hospitalizados) devido a uma razão nula entre benefício (hospitalização)/dano (eventos adversos graves).
- **Australian National Taskforce:** não recomenda o uso de colchicina no tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência alta).
- **NICE:** estabelece que não é recomendado o uso de colchicina em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, fora do contexto de ensaios clínicos (apenas no contexto de pesquisa, certeza da evidência baixa).
- **NIH:** declara que há dados insuficientes para que o painel faça recomendação a favor ou contra o uso de colchicina no tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19.
- **OPAS:** colchicina provavelmente não reduz mortalidade, ventilação mecânica invasiva ou tampouco melhora o tempo até resolução dos sintomas (certeza da evidência moderada). Em pacientes com covid-19 leve e início dos sintomas recente, colchicina pode reduzir hospitalizações, no entanto a certeza da evidência é baixo devido a imprecisão.

Resumo das evidências:

Dois ECRs que avaliaram o uso de colchicina em pacientes com covid-19 em tratamento ambulatorial foram identificados.^{39,40} Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à ocorrência do desfecho combinado de hospitalização ou óbito (OR 0,79; IC 95% 0,61 a 1,01; Figura 9). Quando avaliados individualmente, tampouco houve diferença entre os grupos (mortalidade: RR 0,52; IC 95% 0,18 a 1,45; Figura 10; hospitalização: RR 0,81; IC 95% 0,63 a 1,04; Figura 11). Adicionalmente, foram realizadas análises de sensibilidade considerando apenas a

população de inclusão concorrente do estudo PRINCIPLE ⁴⁰, as quais apresentaram resultados semelhantes para ambos os desfechos (Figura 10 e Figura 11). Em relação ao tempo até a melhora clínica, avaliado apenas pelo estudo PRINCIPLE ⁴⁰, verificou-se ausência de diferença entre os grupos colchicina e tratamento padrão em análise ajustada (HR 0,92; ICr 0,72 a 1,16). A incidência de ventilação mecânica ocorreu em 0,5% dos pacientes em uso de colchicina em comparação a 0,9% dos pacientes do grupo tratamento padrão (RR 0,53; IC 95% 0,26 a 1,09).

Quanto à ocorrência de eventos adversos, a incidência foi de 4,9% no grupo colchicina e 6,3% no grupo placebo no estudo COLCORONA ³⁹, sendo os eventos gastrointestinais os mais comuns. No estudo PRINCIPLE, apenas dois eventos adversos graves foram reportados, um no grupo colchicina e outro no grupo tratamento padrão.

Por fim, em análises de sensibilidade do estudo COLCORONA ³⁹ que consideraram apenas os pacientes com PCR positivo para SARS-CoV-2, tampouco houve diferença significativa entre os grupos nos desfechos avaliados.

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina.

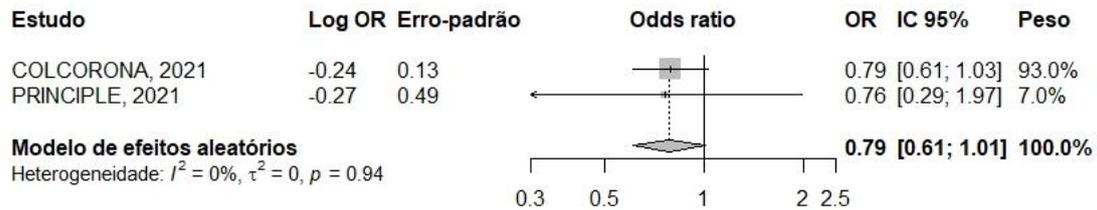
Considerações gerais e para implementação:

- O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina.

Metanálise (gráficos de floresta):

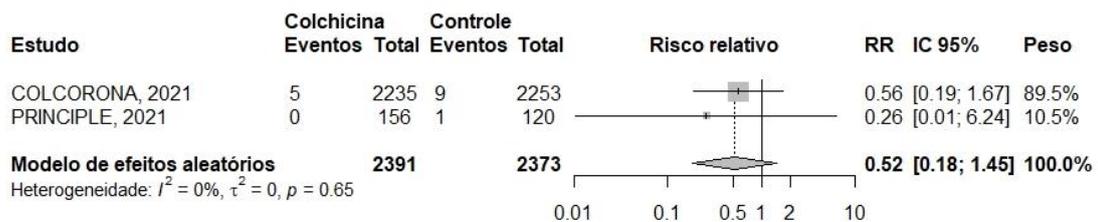
a) Hospitalização ou óbito

Figura 9: Metanálise avaliando o desfecho hospitalização ou óbito em pacientes com covid-19, em uso ambulatorial de colchicina em comparação a placebo.



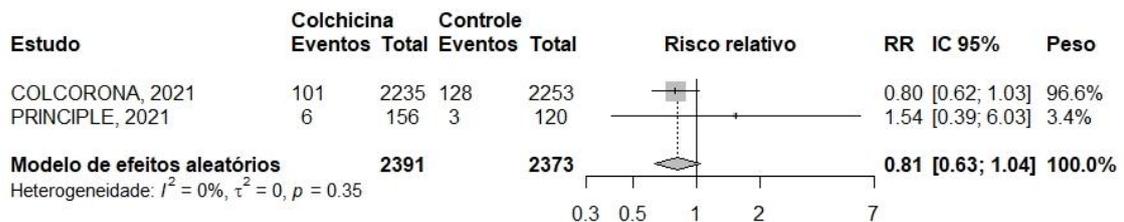
b) Óbito

Figura 10: Metanálise avaliando o desfecho óbito em pacientes com covid-19, em uso ambulatorial de colchicina em comparação a placebo.



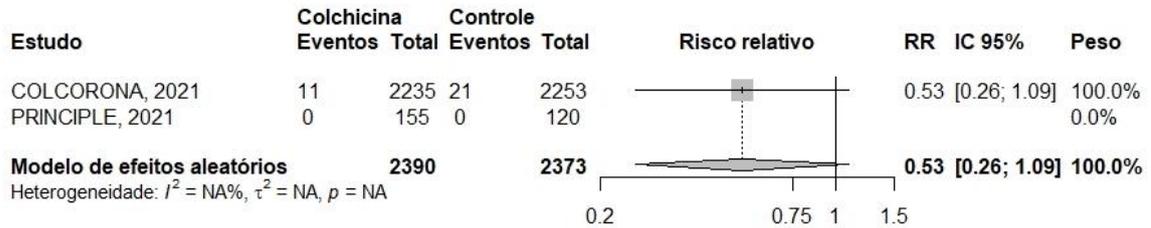
c) Hospitalização

Figura 11: Metanálise avaliando o desfecho hospitalização em pacientes com covid-19, em uso ambulatorial de colchicina em comparação a placebo.



d) Ventilação mecânica

Figura 12: Metanálise avaliando o desfecho necessidade de ventilação mecânica em pacientes com covid-19, em uso ambulatorial de colchicina em comparação a placebo.



Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso de colchicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 é apresentado na Tabela 18. Já na Tabela 19 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

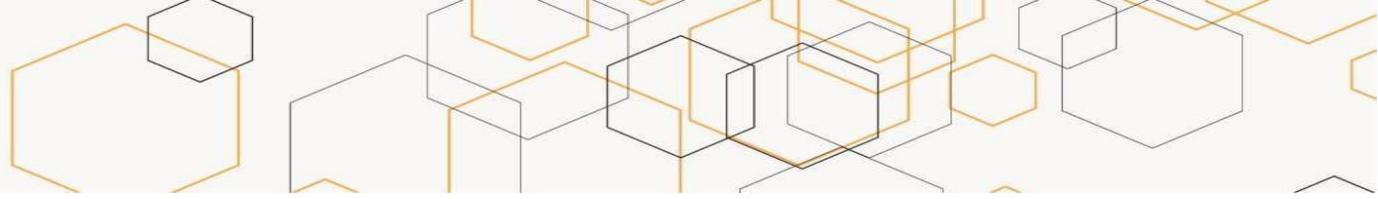
Tabela 18. Devemos utilizar colchicina comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com Colchicina		Risco com placebo	Diferença de risco com Colchicina
Óbito ou hospitalização (seguimento: variação 28 dias para 30 dias)											
5.789 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	250/3398 (7,4%)	110/2391 (4,6%)	OR 0,79 (0,61 para 1,01)	74 por 1.000	15 menos por 1.000 (de 27 menos para 1 mais)
Óbito (seguimento: variação 28 dias para 30 dias)											
4.764 (2 ECRs) ^c	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	10/2373 (0,4%)	5/2391 (0,2%)	RR 0,52 (0,18 para 1,45)	4 por 1.000	2 menos por 1.000 (de 3 menos para 2 mais)
Hospitalização (seguimento: variação 28 dias para 30 dias)											
4.764 (2 ECRs) ^c	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	131/2373 (5,5%)	107/2391 (4,5%)	RR 0,81 (0,63 para 1,04)	55 por 1.000	10 menos por 1.000 (de 20 menos para 2 mais)
Tempo para melhora clínica (seguimento: variação 28 dias para 30 dias)											
1.301 (1 ECR) ^e	não grave	não grave	grave ^f	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	PRINCIPLE: não houve evidência de diferença na mediana de tempo até melhora clínica entre os grupos (colchicina = 15 dias vs. tratamento padrão = 14 dias; HR 0,92; ICr 0,72 a 1,16).				
Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: variação 28 dias para 30 dias)											
4.764 (2 ECRs) ^c	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	21/2373 (0,9%)	11/2391 (0,5%)	RR 0,53 (0,26 para 1,09)	9 por 1.000	460 mais por 1.000 (de 7 menos para 1 mais)
Eventos adversos graves (seguimento: variação 28 dias para 30 dias)											
4.688 (2 ECRs) ^g	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	COLCORONA: eventos adversos graves ocorreram em 4,9% dos pacientes do grupo colchicina e em 6,3% dos pacientes do grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns foram eventos gastrointestinais, como diarreia (13,7% no grupo colchicina e 7,3% no grupo placebo) e náuseas (2,0% no grupo colchicina e 2,1% no grupo placebo). PRINCIPLE: apenas dois eventos adversos graves foram registrados, um no grupo colchicina e outro no grupo tratamento padrão.				

ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; OR: razão de chances; RR: risco relativo.

Explicações:

- a. Um dos estudos incluídos não atingiu o n de pacientes previsto no protocolo. A estimativa era incluir 6000 pacientes e apenas 4488 foram incluídos (75% da amostra planejada).
- b. O intervalo de confiança da estimativa de efeito foi amplo, abrangendo a nulidade.
- c. Para esta análise, a população de inclusão concorrente do estudo PRINCIPLE foi considerada (colchicina: n = 156; tratamento padrão: n = 120).
- d. O intervalo de confiança da estimativa de efeito foi amplo, abrangendo a nulidade. Além disso, houve baixo número de eventos.
- e. Para este desfecho, somente dados relacionados a população primária do estudo PRINCIPLE foram identificados (colchicina: n = 156; tratamento padrão: n = 1.145).



f. Análise com o comparador de interesse não estava disponível.

g. No estudo PRINCIPLE não estava claro o número de pacientes considerado na avaliação de segurança. Para fins desta avaliação GRADE foi considerada a população de inclusão concorrente do estudo (colchicina: n = 156; tratamento padrão: n = 120).

Referências:

Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, 75 randomized, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2021;9(8):924-32.

PRINCIPLE Trial Collaborative Group, Jienchi Dorward, Ly-Mee Yu et al. Colchicine for COVID-19 in adults in the community (PRINCIPLE): a randomised, controlled, adaptive platform trial medRxiv 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.20.21263828>.



Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

Tabela 19. Processo de tomada de decisão referente ao uso de colchicina no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Sem relevância clínica *	A maioria dos painelistas julgou que o benefício não apresenta relevância clínica, com alguns tendendo para benefício pequeno. Ponderou-se a não significância estatística na percepção da ausência de benefício.
Riscos:	Sem relevância clínica	A maioria dos painelistas considera o medicamento bem tolerado, com os riscos sendo relativamente baixos, e a relevância clínica ausente ou pequena.
Balanco dos riscos e benefícios:	Equilibrado	Não há claro benefício a favor ou contra a intervenção ou o comparador. A maioria dos painelistas julgou que há um equilíbrio entre benefícios e riscos.
Certeza da evidência:	Baixa	Apesar da evidência possuir um grande número de pacientes, os dados são provenientes de um único estudo, o qual não atingiu a amostra estimada.
Custos:	Sem impacto importante	Estimou-se que o valor do comprimido para o SUS é, em média, R\$0,28 por comprimido. De acordo com dados da CMED com PMVG 17%, o valor da caixa de 30 comprimidos custaria em torno de R\$35,00.
Viabilidade de implementação:	Provavelmente sim	Atualmente o medicamento não está disponível no SUS, porém os painelistas julgaram que a incorporação seria factível. No entanto, é desconhecida a capacidade de produção e suprimento do medicamento pelos fabricantes.
Outras considerações:	-	Não foram reportadas outras considerações.

Fonte: elaboração própria.

5.6 Devemos utilizar corticosteroides sistêmicos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 6: Recomendamos não utilizar corticosteroides sistêmicos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação não graduada).

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, foram revisadas. Adicionalmente, foi realizada uma revisão

sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed, 13 de outubro de 2021) e medRxiv (13 de outubro de 2021) (Tabela 39). A busca na literatura apresentou um total de 822 referências na base de dados Pubmed e 35 no medRxiv. Após a revisão de títulos, resumos e textos completos não foram encontradas referências de ECRs que testaram os efeitos do uso de corticosteróides em pacientes atendidos por suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.

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 da doença. Somente NIH realizou recomendação específica para pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, sendo essa recomendação forte, porém baseada em opinião de especialistas. Das diretrizes consideradas, nenhuma recomendou o uso de corticosteroide em pacientes com covid-19 sem suplementação de oxigênio.

- **Australian National Taskforce:** não usar rotineiramente dexametasona (ou outros corticosteroides) para tratamento da covid-19 em adultos que não necessitam suporte de oxigênio (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
- **Diretrizes Brasileiras:** sugerem não usar corticosteroides de rotina para o tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação fraca; certeza da evidência muito baixa).
- **NICE:** não usar corticosteroides rotineiramente para tratamento da covid-19 em pessoas que não necessitam oxigênio suplementar, a menos que haja outra indicação médica para fazê-lo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
- **NIH:** (*outpatients with mild to moderate COVID-19*): não recomenda o uso de dexametasona ou outros glicocorticoides sistêmicos para tratar ambulatorialmente pacientes com covid-19 leve a moderada (AIII). Os pacientes que estão recebendo dexametasona ou outro corticosteroide para outras indicações devem continuar a terapia para suas condições subjacentes, conforme orientação médica (AIII).
- **OMS:** para pacientes com infecção não grave por covid-19 (ausência de critérios para infecção grave ou crítica), sugerem não usar corticosteroides (recomendação condicional, certeza da evidência baixa e moderada). O painel concluiu que os corticosteroides sistêmicos não devem ser interrompidos para pacientes com covid-19 não grave que já são tratados com corticosteroides sistêmicos por outras razões (por exemplo, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras doenças autoimunes crônicas não precisam interromper um curso de administração oral

sistêmica). Se a condição clínica do paciente com covid-19 não grave agravar (ou seja, aumento da frequência respiratória, sinais de dificuldade respiratória ou hipoxemia), este deve receber corticosteroides sistêmicos.

Resumo das evidências:

Não foram identificados estudos randomizados avaliando a efetividade de corticoesteroides sistêmicos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.

Evidência indireta proveniente de pacientes hospitalizados sem necessidade de O₂ suplementar mostrou ausência de benefício, com potencial aumento de risco de mortalidade com o uso de corticoesteróides nessa população (mortalidade em 28 dias 17,8% vs. 14,0%; RR 1,19; IC 95% 0,92 a 1,55).

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que não há evidências que suportem o uso de corticoesteróides sistêmicos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, não devendo ser utilizada.

Considerações gerais e para implementação:

- Não foram identificados estudos randomizados avaliando a efetividade de corticoesteroides sistêmicos em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial. Evidência indireta proveniente de pacientes hospitalizados sem necessidade de uso de oxigênio suplementar mostrou ausência de benefício, com potencial aumento de risco de mortalidade com o uso de corticoesteroides nessa população;
- A recomendação é aplicável para corticosteroides sistêmicos, sejam orais ou parenterais;
- Pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides (ex. 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.

Metanálise (gráficos de floresta):

Não se aplica.

**Perfil de evidências:**

Não se aplica.

Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision Table – EtD):

Não se aplica.

5.7 Devemos utilizar cloroquina/hidroxicloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 7: Recomendamos não utilizar hidroxicloroquina/cloroquina, isolada ou em associação com azitromicina, em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, foram revisadas. A lista de referências das diretrizes foi utilizada e, dentre elas, uma revisão sistemática com metanálise em rede foi identificada.²¹ Dos 209 estudos incluídos na revisão, 39 avaliaram o uso de hidroxicloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, porém apenas 5 avaliaram pacientes em tratamento ambulatorial e foram incluídos na análise destas Diretrizes.^{25 27 41-43} Adicionalmente, foi realizada busca na literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed; 11 de outubro de 2021) e MedRxiv (13 de outubro de 2021; Tabela 40). No Pubmed, 1.315 referências foram identificadas; aplicou-se restrição de data a partir de 10 de fevereiro de 2021, data anterior à última busca da metanálise em rede, restando assim 365 referências, das quais 3 estudos foram incluídos.⁴⁴⁻⁴⁶ No MedRxiv, 132 referências foram identificadas e 1 ECR foi incluído.⁴⁷ Ao todo, 9 ECRs foram considerados na síntese de evidências: cinco avaliaram o uso de hidroxicloroquina, dois avaliaram o uso de hidroxicloroquina em associação à azitromicina e dois avaliaram ambas as abordagens terapêuticas. Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, uso de ventilação mecânica e eventos adversos. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 21. Devemos utilizar hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina, comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com CQ/HC Q ou CQ/HC Q + AZ		Risco com placebo	Diferença de risco com CQ/HC Q ou CQ/HC Q + AZ

Mortalidade (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

2295 (9 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa	4/1018 (0.4%)	2/1277 (0.2%)	RR 0.56 (0.12 para 2.67)	4 por 1.000	2 menos por 1.000 (de 3 menos para 7 mais)
---------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	-------------------	---------------	---------------	------------------------------------	-------------	--

Hospitalização (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

2295 (9 ECRs) ^b	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕ ○ Moderada	44/1018 (4.3%)	47/1277 (3.7%)	RR 0.90 (0.59 para 1.35)	43 por 1.000	4 menos por 1.000 (de 18 menos para 15 mais)
----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------------	----------------	----------------	------------------------------------	--------------	--

Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

558 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa ^d	1/250 (0.4%)	3/308 (1.0%)	RR 2.75 (0.29 para 25.71)	4 por 1.000	7 mais por 1.000 (de 3 menos para 99 mais)
--------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	--------------------------------	--------------	--------------	-------------------------------------	-------------	--

Tempo para resolução dos sintomas (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

2178 (8 ECRs)	grav e ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕ ○ Modera da	<p>Os oito estudos incluídos que avaliaram o desfecho tempo para a resolução dos sintomas demonstraram ausência de diferença entre placebo e HCQ ou HCQ + AZ.</p> <p>Johnston et al. (2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCQ: a mediana de tempo até resolução dos sintomas foi de 11,5 dias no grupo placebo e de 10,5 dias no grupo HCQ. O uso de HCQ não esteve associado a menor tempo de resolução dos sintomas avaliada aos 14 dias (HR 1,02 [IC 95% 0,63 a 1,64]; p = 0,95). • HCQ + AZ: o uso de HCQ+AZ não esteve associado a menor tempo de resolução dos sintomas avaliada aos 14 dias em comparação ao grupo placebo (HR 0,91 [IC 95% 0,57 a 1,45]; p = 0,70). <p>Mitja et al. (2020) reportou que a mediana do tempo entre a randomização e a resolução dos sintomas não apresentou diferença entre o grupo placebo (12 dias, IQ 6 a 21) e HCQ (10,0 dias IQ 4 a 18, p = 0,38).</p> <p>Omrani et al. (2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCQ: dentre os pacientes inicialmente assintomáticos, não houve diferença no percentual de pacientes sintomáticos no dia 21 (grupo HCQ: 2,6% [IC 95% 0,3 a 9,1%]) vs grupo placebo: 2,4% [IC 95% 0,3 a 8,2%]). Dentre os pacientes inicialmente sintomáticos, tampouco houve diferença no percentual de pacientes assintomáticos no dia 21 (grupo HCQ: 98,6% [IC 95% 92,2 a 100%] vs grupo placebo: 93,3% [IC 95% 83,8 a 98,2%]). • HCQ + AZ: dentre os pacientes inicialmente assintomáticos, não houve diferença no percentual de pacientes sintomáticos no dia 21 (grupo HCQ+AZ: 5,1% [IC 95% 1,4 a 12,6%]) vs grupo placebo: 2,4% [IC 95% 0,3 a 8,2%]). Dentre os pacientes inicialmente sintomáticos, tampouco houve diferença no percentual de pacientes assintomáticos no dia 21 (grupo HCQ+AZ: 97,1% [IC 95% 89,9 a 99,6%] vs grupo placebo: 93,3% [IC 95% 83,8 a 98,2%]). <p>Reis et al. (2021) demonstrou que a HCQ não apresentou superioridade em relação ao placebo para a resolução de sintomas, tanto no sintoma de aperto no peito (HR 1,39 [IC 95% 0,87 a 2,22]) quanto de tosse (HR 0,86 [IC 95% 0,57 a 1,29]) e dor de garganta (HR 1,11 [IC 95% 0,81 a 1,53]).</p> <p>Skipper et al. (2020) reportou que não houve diferença entre placebo e HCQ para a presença de sintomas aos 14 dias (30% x 24%,</p>
------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------------------	---

Avaliação da certeza da evidência						Sumário de Resultados					
						<p>p = 0,21).</p> <p>Schwartz et al. (2021) apontou que não houve diferença entre os grupos no tempo para resolução dos sintomas (HR 0,77 [IC 95% 0,49 a 1,21]; p = 0,3).</p> <p>Amaravadi et al. (2021) reportou que o tempo mediano até a ocorrência do sintoma mais leve (escala de sintomas) foi de 4 dias (intervalo 1 a 14) nos pacientes que fizeram uso de HCQ e de 7 dias (intervalo 1 a 11) nos pacientes do grupo controle (p = 0,212).</p> <p>Rodrigues et al. (2021) reportou que não houve diferença entre os grupos em relação a proporção de pacientes com ausência de tosse ou febre no dia 14 (tosse: 83,3% vs. 73,8% no grupo placebo; p = 0,28; febre: 97,6% vs. 100% no grupo placebo; p = 0,31).</p>					

Eventos adversos (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

1551 (5 ECRs) ^f	grave ^e	grave ^g	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa	158/75 4 (21.0%)	342/79 7 (42.9%)	RR 2.14 (1.06 para 4.32)	210 por 1.000	239 mais por 1.000 (de 13 mais para 696 mais)
-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	-------------------	------------------------	------------------------	--	---------------	---

Eventos adversos graves (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

2232 (9 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa ^h	26/988 (2.6%)	23/124 4 (1.8%)	RR 0.87 (0.50 para 1.52)	26 por 1.000	3 menos por 1.000 (de 13 menos para 14 mais)
-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------------------------	------------------	-----------------------	--	--------------	--

Prolongamento do intervalo QT (seguimento: média 14 dias; avaliado com: medida mais sensível de cada estudo)

800 (3 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○ ○ Baixa ⁱ	22/287 (7.7%)	98/513 (19.1%)	RR 2.08 (0.59 para 7.26)	77 por 1.000	83 mais por 1.000 (de 31 menos para 480 mais)
------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------------------------	------------------	-------------------	--	--------------	---

ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: Risco relativo.

Explicações:

- Pequeno número de eventos e intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.
- Para o desfecho hospitalização, houve variação no reporte dos estudos. Sempre que possível, optou-se por extrair a informação sobre hospitalização associada à progressão da covid-19. Além disso, para o estudo de Sivapalan et al. (2021) o número de pacientes que foram hospitalizados/óbito foi considerado na análise.
- Intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.
- Nos estudos Mitja et al., 2020 e Schwartz et al., 2021 a taxa foi de 0% em ambos os braços dos estudos.
- Desfecho mensurado de maneiras diferentes entre os estudos.

- f. Dois estudos (Johnston et al., 2021 e Sivapalan et al., 2021) não deixaram claro se a informação relatada para eventos adversos era número de pacientes ou número de eventos.
- g. Resultados inconsistentes onde os intervalos de confiança não se sobrepõem.
- h. No estudo de Rodrigues et al., 2021 um evento adverso grave foi reportado no grupo hidroxicloroquina + azitromicina. No entanto, não esteve associado ao uso do medicamento e não foi considerado na análise.
- i. Foram consideradas as medidas mais sensíveis de acordo com cada estudo: Johnston et al. (2021) mudança no QTc > 60 ms; Omrani et al. (2020) prolongamento QT > 30 ms; Sivapalan et al. (2021) prolongamento QTc > 470 ms para o sexo feminino e > 480 ms para o sexo masculino. Adicionalmente, os seguintes estudos não foram incluídos na síntese quantitativa: Rodrigues et al. (2021) demonstrou que o prolongamento do intervalo QTc avaliado no dia 9 foi maior no grupo que fez uso de hidroxicloroquina + azitromicina em comparação ao grupo placebo (PP: mediana 406,1 ms vs. 397,5 ms no grupo placebo; $p = 0,069$); Amaravadi et al. (2021) demonstrou que a mediana do QTc foi de 9,5 ms (mín: -22; máx: 40) em pacientes que fizeram uso de HCQ e de 2 ms (mín: -11; máx: 11) em pacientes do grupo controle ($p = 0,370$).

Referências:

- Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine* 2020;29:100645. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100645 [published Online First: 2020/12/01]
- Johnston C, Brown ER, Stewart J, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021;33:100773. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100773 [published Online First: 2021/03/09]
- Sivapalan P, Suppli Ulrik C, Sophie Lapperre T, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with confirmed COVID-19-a randomised double-blinded placebo-controlled trial. *The European respiratory journal* 2021 doi: 10.1183/13993003.00752-2021 [published Online First: 2021/06/05]
- Rodrigues C, Freitas-Santos RS, Levi JE et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin early treatment of mild COVID-19 in an outpatient setting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial evaluating viral clearance. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Aug 25:106428. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106428. Epub ahead of print.
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1009
- Reis G, Moreira Silva EAdS, Medeiros Silva DC, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2021;4(4):e216468-e68. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2020;173(8):623-31. doi: 10.7326/m20-4207 [published Online First: 2020/07/17]
- Schwartz I, Boesen ME, Cerchiaro G, et al. Assessing the efficacy and safety of hydroxychloroquine as outpatient treatment of COVID-19: a randomized controlled trial. *CMAJ Open* 2021;9(2):E693-E702. doi: 10.9778/cmajo.20210069
- Amaravadi RK, Giles L, Carberry M, et al. Hydroxychloroquine for SARS-CoV-2 positive patients quarantined at home: The first interim analysis of a remotely conducted randomized clinical trial. *medRxiv* 2021:2021.02.22.21252228. doi: 10.1101/2021.02.22.21252228

e Tabela 22. Devemos utilizar hidroxicloroquina comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com cloroquina/hidroxi cloroquina		Risco com placebo	Diferença de risco com cloroquina/hidroxi cloroquina

Mortalidade (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

1865 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕ ○○ Baixa	2/920 (0.2%)	1/945 (0.1%)	RR 0.65 (0.08 para 5.22)	2 por 1.000	1 menos por 1.000 (de 2 menos para 9 mais)
---------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	-------------------	--------------	--------------	---------------------------------	-------------	---

Hospitalização (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

1865 (7 ECRs) ^b	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕ ○ Moderada	38/920 (4.1%)	30/945 (3.2%)	RR 0.77 (0.48 para 1.25)	41 por 1.000	9 menos por 1.000 (de 21 menos para 10 mais)
----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------------	---------------	---------------	---------------------------------	--------------	---

Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

441 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	⊕⊕ ○○ Baixa	Os estudos Mitja et al., 2020 e Schwartz et al., 2021 avaliaram a necessidade de ventilação mecânica e a taxa foi de 0% em ambos os braços do estudo.				
--------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	-------------------	---	--	--	--	--

Tempo para resolução dos sintomas (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)



Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados	
1865 (7 ECRs)	grave ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕ ○ Modificada	<p>Os sete estudos incluídos demonstraram ausência de diferença entre placebo e HCQ em relação ao tempo para a resolução dos sintomas.</p> <p>Johnston et al. (2021) demonstrou que a mediana de tempo até resolução dos sintomas foi de 11,5 dias no grupo placebo e de 10,5 dias no grupo HCQ. O uso de HCQ não esteve associado a menor tempo de resolução dos sintomas avaliada aos 14 dias (HR 1,02 [IC 95% 0,63 a 1,64]; p = 0,95).</p> <p>Mitja et al. (2020) reportou que a mediana do tempo entre a randomização e a resolução dos sintomas não apresentou diferença entre o grupo placebo (12 dias, IQ 6 a 21) e HCQ (10,0 dias IQ 4 a 18, p = 0,38).</p> <p>Omrani et al. (2020) apontou que, dentre os pacientes inicialmente assintomáticos, não houve diferença no percentual de pacientes sintomáticos no dia 21 (grupo HCQ: 2,6% [IC 95% 0,3 a 9,1%]) vs grupo placebo: 2,4% [IC 95% 0,3 a 8,2%]). Dentre os pacientes inicialmente sintomáticos, tampouco houve diferença no percentual de pacientes assintomáticos no dia 21 (grupo HCQ: 98,6% [IC 95% 92,2 a 100%] vs grupo placebo: 93,3% [IC 95% 83,8 a 98,2%]).</p> <p>Reis et al. (2021) demonstrou que a HCQ não apresentou superioridade em relação ao placebo para a resolução de sintomas, tanto no sintoma de aperto no peito (HR 1,39 [IC 95% 0,87 a 2,22]) quanto de tosse (HR 0,86 [IC 95% 0,57 a 1,29]) e dor de garganta (HR 1,11 [IC 95% 0,81 a 1,53]).</p> <p>Skipper et al. (2020) reportou que não houve diferença entre placebo e HCQ para a presença de sintomas aos 14 dias (30% x 24%, p = 0,21).</p> <p>Schwartz et al. (2021) apontou que não houve diferença entre os grupos no tempo para resolução dos sintomas (HR 0,77 [IC 95% 0,49 a 1,21]; p = 0,3).</p> <p>Por fim, estudo não publicado (pre-print) de Amaravadi et al. (2021) reportou que o tempo mediano até a ocorrência do sintoma mais leve (escala de sintomas) foi de 4 dias (intervalo 1 a 14) nos pacientes que fizeram uso de HCQ e de 7 dias (intervalo 1 a 11) nos pacientes do grupo controle (p = 0,212).</p>	

Eventos adversos (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

1357 (4 ECRs) ^f	grave ^e	grave ^g	não grave	grave ^e	nenhum	⊕○ ○○ Muito baixa ^h	115/ 698 (16.5 %)	263/659 (39.9%)	RR 1.99 (0.8 0 para 4.95)	165 por 1.00 0	163 mais por 1.000 (de 33 menos para 651 mais)
-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	--------------------------------------	----------------------------	-----------------	--	-------------------------	---

Eventos adversos graves (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

1816 (7 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕ ○○ Baixa	24/8 98 (2.7 %)	23/918 (2.5%)	RR 0.92 (0.5 2 para 1.63)	27 por 1.00 0	2 menos por 1.000 (de 13 menos para 17 mais)
-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-------------------	--------------------------	---------------	--	------------------------	---

Prorrogamento do intervalo QT (seguimento: média 14 dias; avaliado com: medida mais sensível de cada estudo)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
454 (2 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^e	nenhu m	⊕⊕ ⊖⊖ Baixa ⁱ	15/2 31 (6.5 %)	50/223 (22.4%)	RR 4.46 (0.9 4 para 21.2 0)	65 por 1.00 0	225 mais por 1.000 (de 4 menos para 1.000 mais)

ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: Risco relativo.

Explicações:

- Pequeno número de eventos e intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.
- Para o desfecho hospitalização, houve variação no reporte dos estudos. Sempre que possível, optou-se por extrair a informação sobre hospitalização associada à progressão da covid-19.
- Intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.
- Ausência de eventos.
- Desfecho mensurado de maneiras diferentes entre os estudos.
- Um estudo (Johnston et al., 2021) não deixou claro se a informação relatada para eventos adversos era número de pacientes ou número de eventos.
- Os intervalos de confiança não se sobrepõem e o I² = 94%.
- Adicionalmente, o estudo Omrani et al. (2020) reportou que não houve associação para o desenvolvimento de pneumonia entre os grupos (HCQ: 1/152 [0,7%] vs placebo: 3/152 [2%]).
- Foram consideradas as medidas mais sensíveis de acordo com cada estudo: Johnston et al. (2021) mudança no QTc > 60 ms e Omrani et al. (2020) prolongamento QT > 30 ms. Além disso, estudo Amaravedi et al. (2021) (não incluído na síntese quantitativa) demonstrou que a mediana do QTc foi de 9,5 ms (mín: -22; máx: 40) em pacientes que fizeram uso de HCQ e de 2 ms (mín: -11; máx: 11) em pacientes do grupo controle (p = 0,370).

, correspondendo a pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, sete emitiram recomendações a respeito do uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19. Todas foram desfavoráveis ao uso da terapia. Adicionalmente, quatro dessas diretrizes também fizeram recomendações desfavoráveis ao uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em associação à azitromicina.

- **AMB:** não recomenda o uso de hidroxicloroquina na profilaxia ou no tratamento de pacientes com quadro de covid-19 leve.
- **Australian National Taskforce:** não recomenda o uso de hidroxicloroquina para o tratamento da covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência alta). Além disso, não recomenda o uso de hidroxicloroquina em associação à azitromicina para o

tratamento da covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa). Por fim, estabelece que não é recomendado o uso de cloroquina para o tratamento da covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados (apenas no contexto de pesquisa, certeza da evidência muito baixa).

- **Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT):** sugere não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina no tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa). Adicionalmente, sugere não fazer uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em associação à azitromicina no tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
- **European Respiratory Society:** não recomenda o uso de hidroxicloroquina em pacientes com covid-19, incluindo pacientes em tratamento hospitalar e ambulatorial (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, sugere não utilizar hidroxicloroquina em associação à azitromicina para o tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
- **NIH:** não recomenda o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina e/ou azitromicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19 (graduação AIIa).
- **OMS:** não recomenda o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para o tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
- **OPAS:** hidroxicloroquina ou cloroquina provavelmente não reduz mortalidade, ventilação mecânica invasiva ou tampouco melhora o tempo até resolução dos sintomas (certeza da evidência moderada). Além disso, essas terapias podem estar associadas com aumento pequeno na ocorrência de eventos adversos graves.

Resumo das evidências:

Hidroxicloroquina associado ou não a azitromicina: não houve diferença significativa em relação a ocorrência de mortalidade (RR 0,56; IC 95% 0,12 a 2,67; Figura 13), hospitalização (RR 0,90; IC 95% 0,59 a 1,35; Figura 15), ventilação mecânica (RR 2,75; IC 95% 0,29 a 25,71; Figura 17) ou tempo para melhora dos sintomas (avaliado qualitativamente, Tabela 20). A ocorrência de eventos adversos foi maior no grupo que fez uso da intervenção em comparação ao grupo placebo (RR 2,14; IC 95% 1,06 a 4,32; Figura 19). Não houve diferença entre os grupos em relação a incidência de eventos adversos graves (RR 0,87; IC 95% 0,50 a 1,52; Figura 21) e ao prolongamento do intervalo QT (RR 2,08; IC 95% 0,59 a 7,26; Figura 23).



Hidroxicloroquina: não houve diferença significativa entre os grupos em relação a ocorrência de óbitos (RR 0,65; IC 95% 0,08 a 5,22; Figura 14. Metanálise avaliando o desfecho mortalidade de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo. Figura 14), hospitalizações (RR 0,77; IC 95% 0,48 a 1,25; Figura 16) e ventilação mecânica (zero eventos em ambos os grupos; Figura 18). Tampouco houve redução no tempo para a resolução dos sintomas em comparação ao grupo controle (Tabela 20). Apesar de avaliado pelos sete estudos, esse desfecho foi mensurado de maneiras diferentes e não foi sumarizado quantitativamente. Em relação aos eventos adversos, hidroxicloroquina ou cloroquina aumentaram a ocorrência de eventos adversos (RR 1,99; IC 95% 0,80 a 4,95; Figura 20) e prolongamento do intervalo QT (RR 4,46; IC 95% 0,94 a 21,20;

Figura 24), porém não houve significância estatística. Por fim, os pacientes que fizeram uso de hidroxicloroquina não apresentaram aumento do risco de ocorrência de eventos adversos graves (RR 0,92; IC 95% 0,52 a 1,63;

Figura 22) em comparação ao grupo controle.

Hidroxicloroquina associada à azitromicina: não houve diferença entre os grupos em nenhum dos desfechos avaliados quantitativamente (mortalidade: RR 0,46; IC 95% 0,04 a 4,92; Figura 14; hospitalizações: RR 1,18; IC 95% 0,60 a 2,32; Figura 16; ventilação mecânica: RR 2,75; IC 95% 0,29 a 25,71; Figura 18; eventos adversos: RR 2,18; IC 95% 0,47 a 10,17; Figura 20; eventos adversos graves: RR 0,18; IC 95% 0,01 a 3,75;

Figura 22; e prolongamento do intervalo QT: RR 1,77; IC 95% 0,57 a 5,48;

Figura 24) e qualitativamente (tempo até a resolução dos sintomas; Tabela 20).

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, sendo observado aumento de eventos adversos. O medicamento não foi recomendado por nenhuma das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e para implementação:

- 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.

Metanálise (gráficos de floresta):

a) Mortalidade

Figura 13: Metanálise avaliando o desfecho mortalidade em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

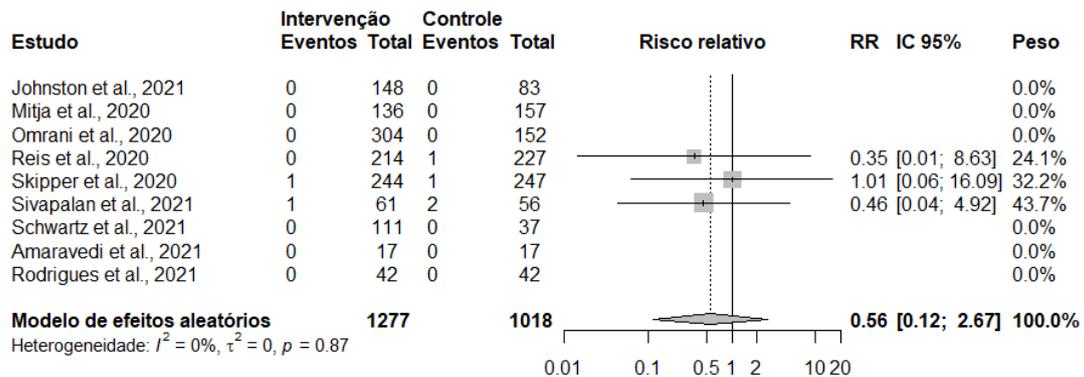
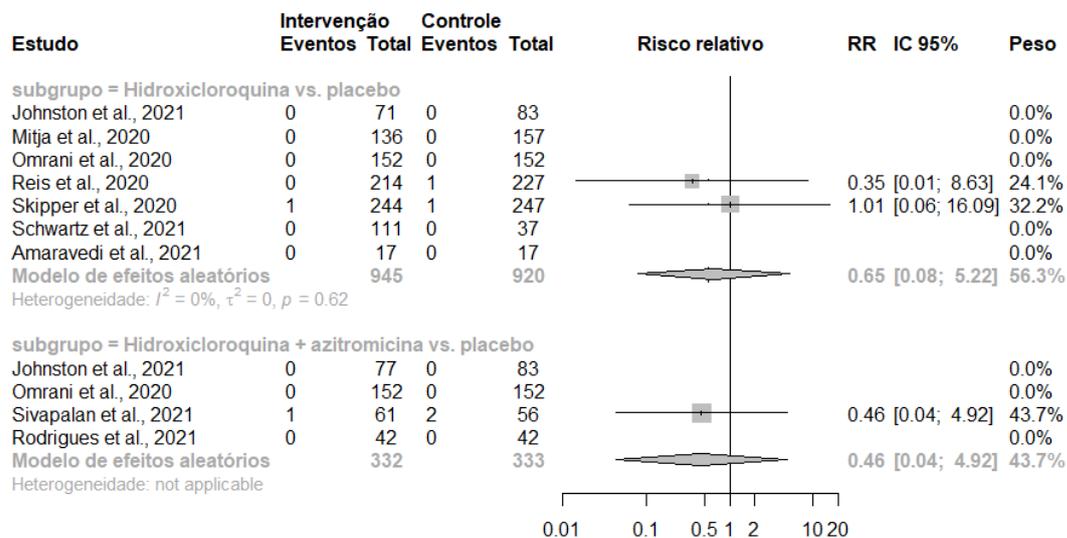


Figura 14. Metanálise avaliando o desfecho mortalidade de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



b) Hospitalização

Figura 15: Metanálise avaliando o desfecho hospitalização em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em

associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

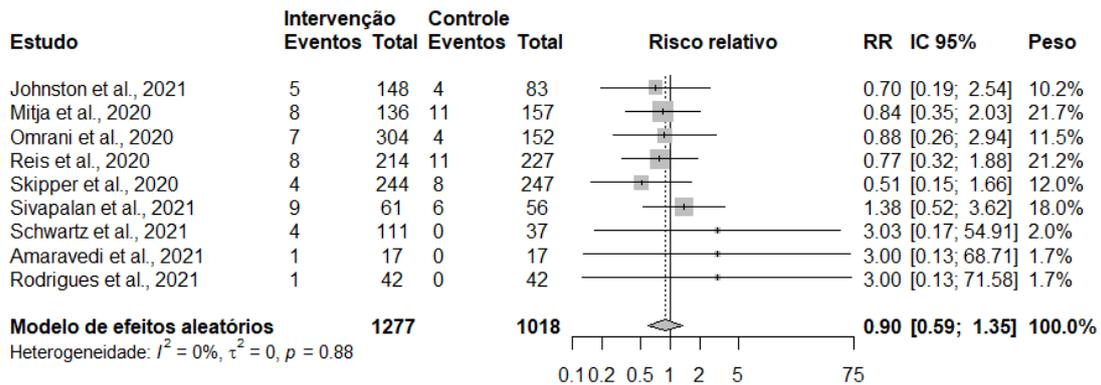
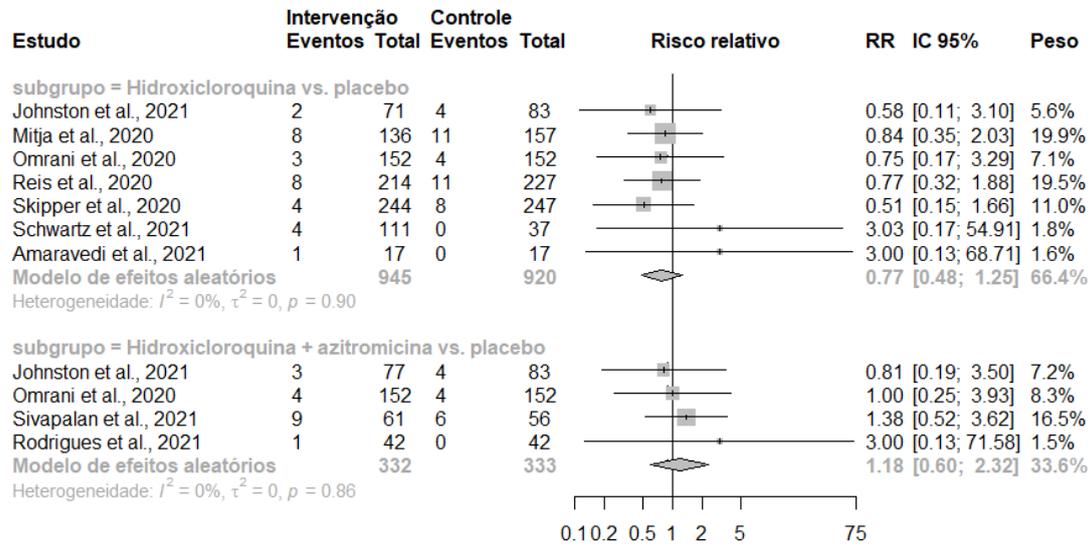


Figura 16. Metanálise avaliando o desfecho hospitalização de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxiclороquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



c) Ventilação mecânica

Figura 17: Metanálise avaliando o desfecho ventilação mecânica em pacientes com suspeita ou

diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxyclorequina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

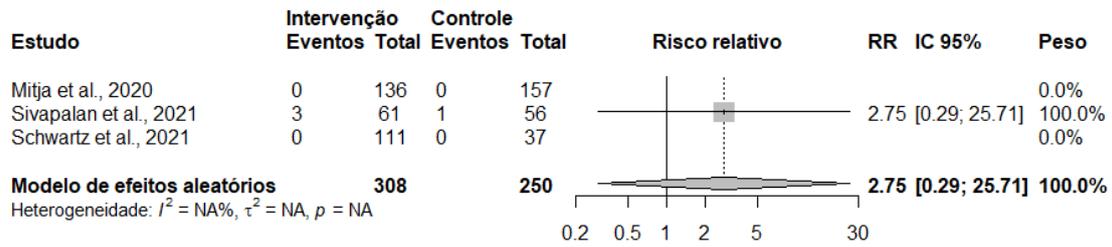
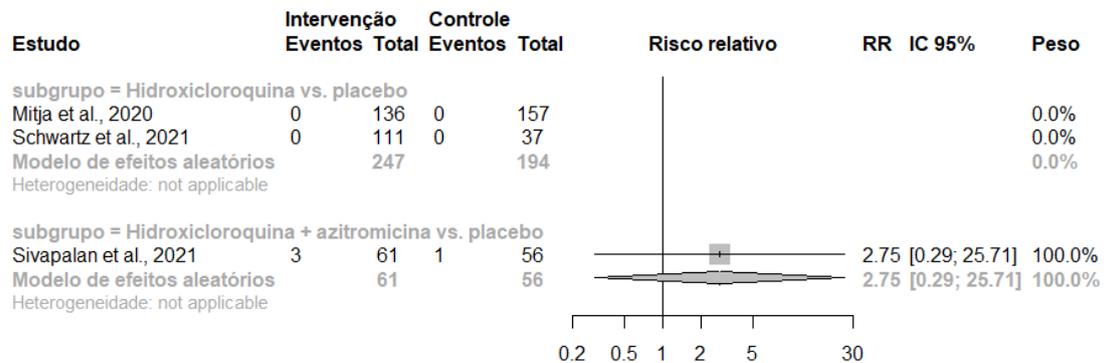


Figura 18. Metanálise avaliando o desfecho ventilação mecânica de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxyclorequina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



d) Tempo para melhora clínica

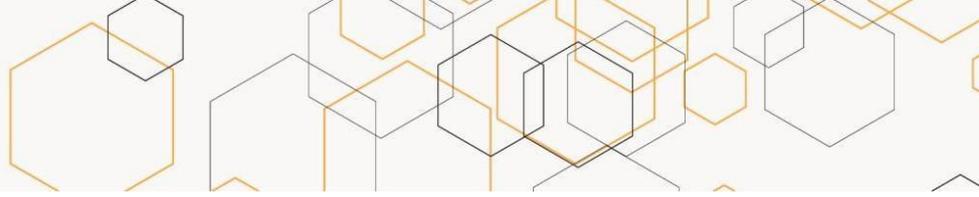


Tabela 20. Descrição narrativa do desfecho tempo para melhora clínica.

Estudo	Evidências
Johnston et al., 2021	<p><u>HCQ</u>: a mediana de tempo até resolução dos sintomas foi de 11,5 dias no grupo placebo e de 10,5 dias no grupo HCQ. O uso de HCQ não esteve associado a menor tempo de resolução dos sintomas avaliada aos 14 dias (HR 1,02; IC 95% 0,63 a 1,64; p = 0,95).</p> <p><u>HCQ + AZ</u>: o uso de HCQ+AZ não esteve associado a menor tempo de resolução dos sintomas avaliada aos 14 dias em comparação ao grupo placebo (HR 0,91; IC 95% 0,57 a 1,45; p = 0,70).</p>
Mitja et al., 2021	A mediana do tempo entre a randomização e a resolução dos sintomas não apresentou diferença entre o grupo placebo (12 dias, IQ 6 a 21) e HCQ (10,0 dias IQ 4 a 18, p = 0,38).
Omrani et al., 2021	<p><u>HCQ</u>: dentre os pacientes inicialmente assintomáticos, não houve diferença no percentual de pacientes sintomáticos no dia 21 (grupo HCQ: 2,6%; IC 95% 0,3 a 9,1%) vs grupo placebo: 2,4%; IC 95% 0,3 a 8,2%). Dentre os pacientes inicialmente sintomáticos, tampouco houve diferença no percentual de pacientes assintomáticos nos dias 7, 14 e 21 (grupo HCQ: 98,6%; IC 95% 92,2 a 100% vs. grupo placebo: 93,3%; IC 95% 83,8 a 98,2%).</p> <p><u>HCQ + AZ</u>: dentre os pacientes inicialmente assintomáticos, não houve diferença no percentual de pacientes sintomáticos no dia 21 (grupo HCQ + AZ: 5,1%; IC 95% 1,4 a 12,6%) vs. grupo placebo: 2,4%; IC 95% 0,3 a 8,2%). Dentre os pacientes inicialmente sintomáticos, tampouco houve diferença no percentual de pacientes assintomáticos nos dias 7, 14 e 21 (grupo HCQ + AZ: 97,1%; IC 95% 89,9 a 99,6% vs. grupo placebo: 93,3% IC 95% 83,8 a 98,2%).</p>
Reis et al., 2021	HCQ não apresentou superioridade em relação ao placebo para a resolução de sintomas, tanto no sintoma de aperto no peito (HR 1,39; IC 95% 0,87 a 2,22) quanto de tosse (HR 0,86; IC 95% 0,57 a 1,29) e dor de garganta (HR 1,11; IC 95% 0,81 a 1,53).
Skipper et al., 2020	Não houve diferença entre placebo e HCQ em relação a presença de sintomas no 14º dia (30% vs. 24%, p = 0,21).
Schwartz et al., 2021	Não houve diferença entre os grupos no tempo para resolução dos sintomas (HR 0,77; IC 95% 0,49 a 1,21; p = 0,3).
Amaravadi et al., 2021	O tempo mediano até a ocorrência do sintoma mais leve (escala de sintomas) foi de 4 dias (intervalo 1 a 14) nos pacientes que fizeram uso de HCQ e de 7 dias (intervalo 1 a 11) nos pacientes do grupo controle (p = 0,212).
Rodrigues et al., 2021	Não houve diferença entre os grupos em relação a proporção de pacientes com ausência de tosse ou febre no dia 14 (tosse: 83,3% vs. 73,8% no grupo placebo; p = 0,28; febre: 97,6% vs. 100% no grupo placebo; p = 0,31).

e) Eventos adversos

Figura 19. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxiclороquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

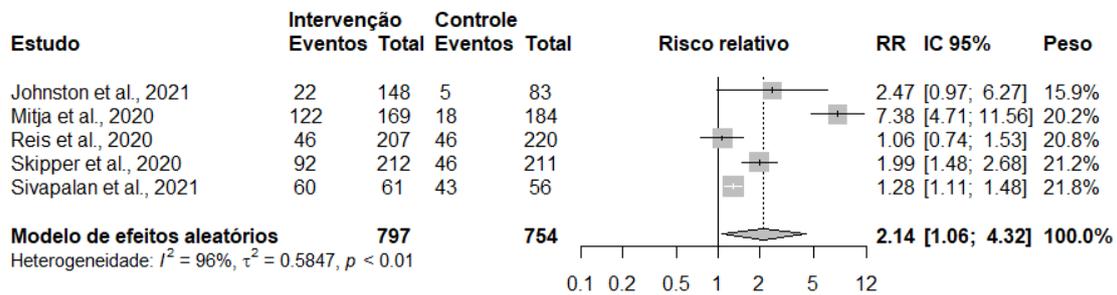
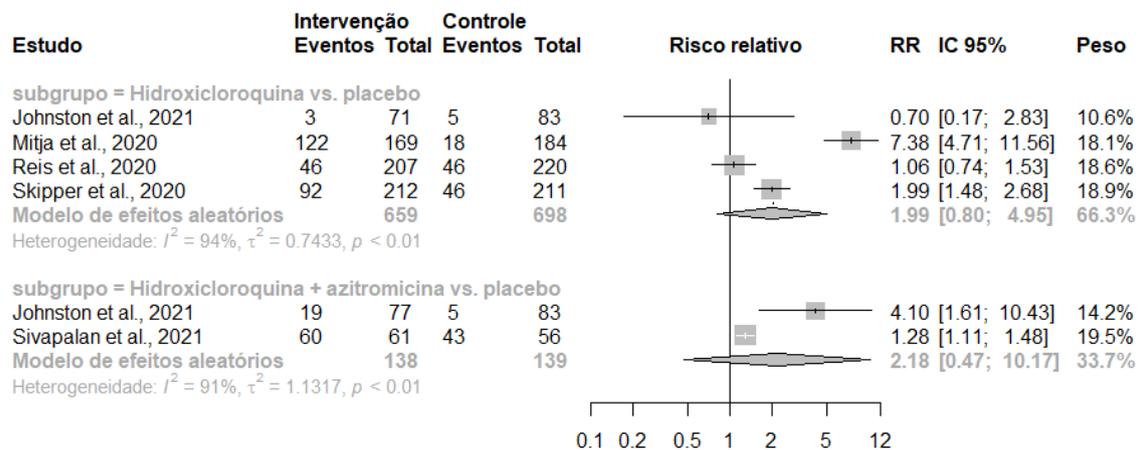


Figura 20. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos de acordo com o subgrupo de pacientes com covi-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxiclороquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



f) Eventos adversos graves

Figura 21. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos graves em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

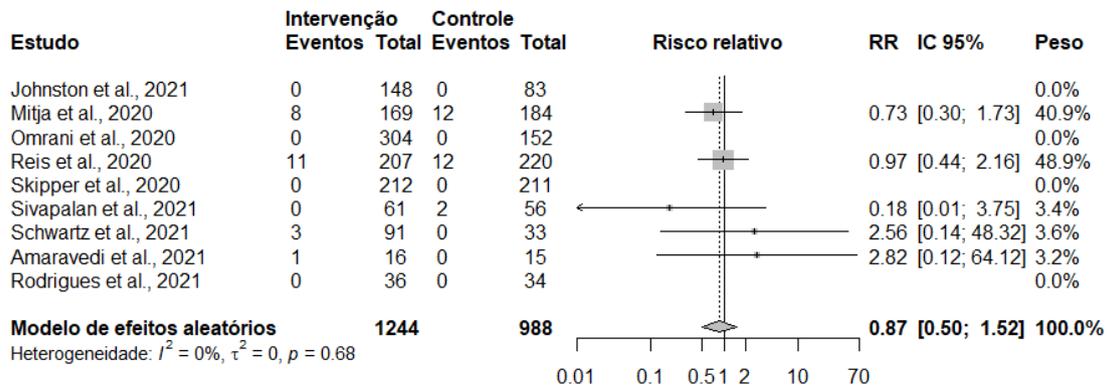
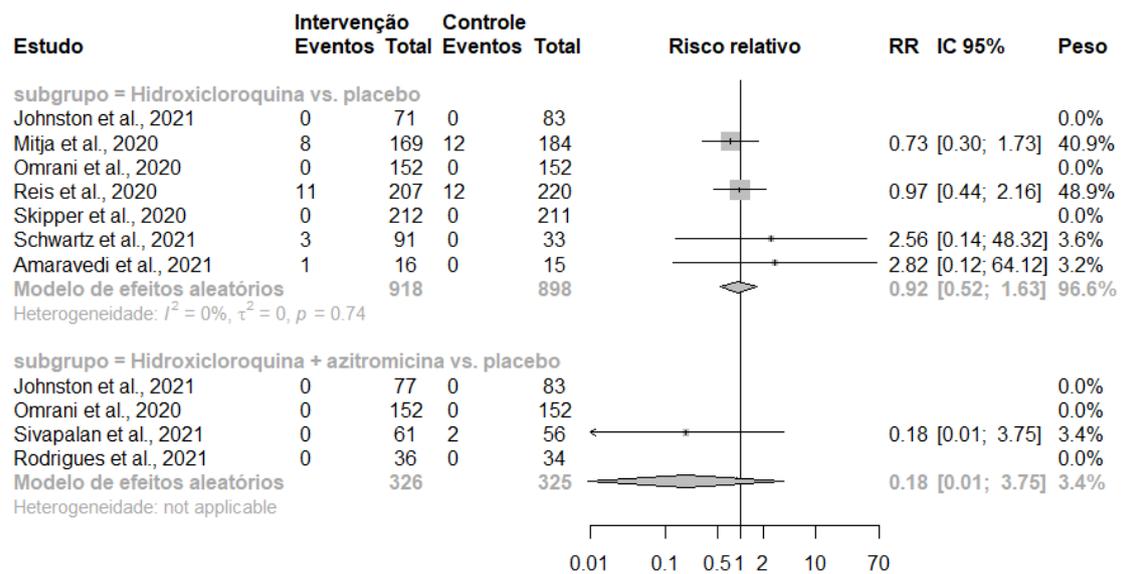


Figura 22. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos graves de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



g) Prolongamento do intervalo QT

Figura 23. Metanálise avaliando o desfecho prolongamento do intervalo QT em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

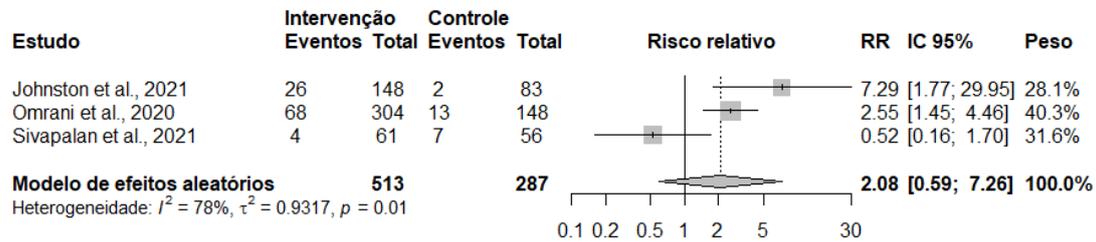
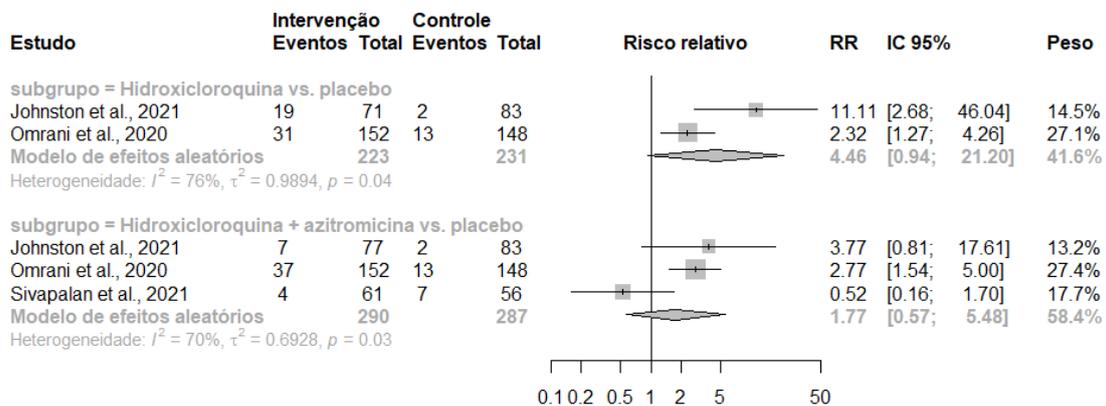


Figura 24. Metanálise avaliando o desfecho prolongamento do intervalo QT de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 é apresentado na Tabela 21, Tabela 22 e Tabela 23. Já na Tabela 24 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

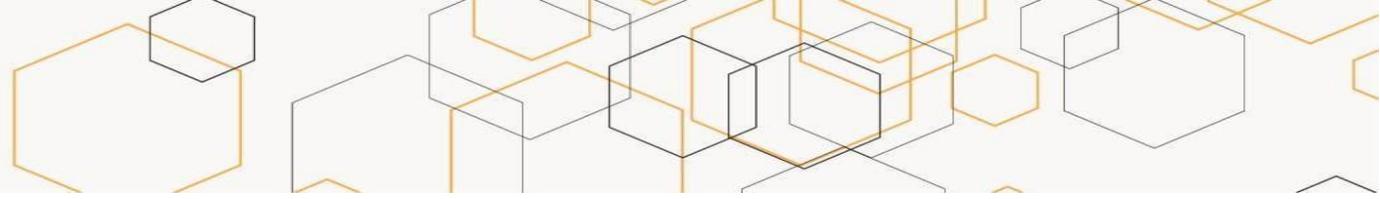
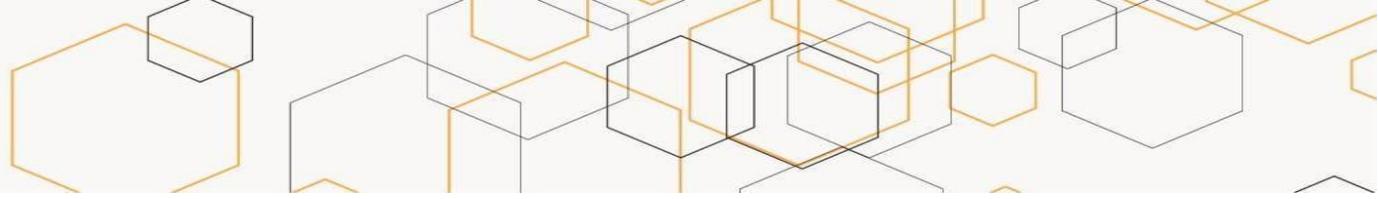


Tabela 21. Devemos utilizar hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina, comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com CQ/HCQ ou CQ/HCQ + AZ		Risco com placebo	Diferença de risco com CQ/HCQ ou CQ/HCQ + AZ
Mortalidade (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)											
2295 (9 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	4/1018 (0.4%)	2/1277 (0.2%)	RR 0.56 (0.12 para 2.67)	4 por 1.000	2 menos por 1.000 (de 3 menos para 7 mais)
Hospitalização (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)											
2295 (9 ECRs) ^b	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	44/1018 (4.3%)	47/1277 (3.7%)	RR 0.90 (0.59 para 1.35)	43 por 1.000	4 menos por 1.000 (de 18 menos para 15 mais)
Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)											
558 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^d	1/250 (0.4%)	3/308 (1.0%)	RR 2.75 (0.29 para 25.71)	4 por 1.000	7 mais por 1.000 (de 3 menos para 99 mais)

Tempo para resolução dos sintomas (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)



2178 (8 ECRs)	grave ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	<p>Os oito estudos incluídos que avaliaram o desfecho tempo para a resolução dos sintomas demonstraram ausência de diferença entre placebo e HCQ ou HCQ + AZ.</p> <p>Johnston et al. (2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCQ: a mediana de tempo até resolução dos sintomas foi de 11,5 dias no grupo placebo e de 10,5 dias no grupo HCQ. O uso de HCQ não esteve associado a menor tempo de resolução dos sintomas avaliada aos 14 dias (HR 1,02 [IC 95% 0,63 a 1,64]; p = 0,95). • HCQ + AZ: o uso de HCQ+AZ não esteve associado a menor tempo de resolução dos sintomas avaliada aos 14 dias em comparação ao grupo placebo (HR 0,91 [IC 95% 0,57 a 1,45]; p = 0,70). <p>Mitja et al. (2020) reportou que a mediana do tempo entre a randomização e a resolução dos sintomas não apresentou diferença entre o grupo placebo (12 dias, IQ 6 a 21) e HCQ (10,0 dias IQ 4 a 18, p = 0,38).</p> <p>Omrani et al. (2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCQ: dentre os pacientes inicialmente assintomáticos, não houve diferença no percentual de pacientes sintomáticos no dia 21 (grupo HCQ: 2,6% [IC 95% 0,3 a 9,1%]) vs grupo placebo: 2,4% [IC 95% 0,3 a 8,2%]). Dentre os pacientes inicialmente sintomáticos, tampouco houve diferença no percentual de pacientes assintomáticos no dia 21 (grupo HCQ: 98,6% [IC 95% 92,2 a 100%] vs grupo placebo: 93,3% [IC 95% 83,8 a 98,2%]). • HCQ + AZ: dentre os pacientes inicialmente assintomáticos, não houve diferença no percentual de pacientes sintomáticos no dia 21 (grupo HCQ+AZ: 5,1% [IC 95% 1,4 a 12,6%]) vs grupo placebo: 2,4% [IC 95% 0,3 a 8,2%]). Dentre os pacientes inicialmente sintomáticos, tampouco houve diferença no percentual de pacientes assintomáticos no dia 21 (grupo HCQ+AZ: 97,1% [IC 95% 89,9 a 99,6%] vs grupo placebo: 93,3% [IC 95% 83,8 a 98,2%]). <p>Reis et al. (2021) demonstrou que a HCQ não apresentou superioridade em relação ao placebo para a resolução de sintomas, tanto no sintoma de aperto no peito (HR 1,39 [IC 95% 0,87 a 2,22]) quanto de tosse (HR 0,86 [IC 95% 0,57 a 1,29]) e dor de garganta (HR 1,11 [IC 95% 0,81 a 1,53]).</p> <p>Skipper et al. (2020) reportou que não houve diferença entre placebo e HCQ para a presença de sintomas aos 14 dias (30% x 24%, p = 0,21).</p> <p>Schwartz et al. (2021) apontou que não houve diferença entre os grupos no tempo para resolução dos sintomas (HR 0,77 [IC 95% 0,49 a 1,21]; p = 0,3).</p>
------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	---



Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
							<p>Amaravadi et al. (2021) reportou que o tempo mediano até a ocorrência do sintoma mais leve (escala de sintomas) foi de 4 dias (intervalo 1 a 14) nos pacientes que fizeram uso de HCQ e de 7 dias (intervalo 1 a 11) nos pacientes do grupo controle (p = 0,212).</p> <p>Rodrigues et al. (2021) reportou que não houve diferença entre os grupos em relação a proporção de pacientes com ausência de tosse ou febre no dia 14 (tosse: 83,3% vs. 73,8% no grupo placebo; p = 0,28; febre: 97,6% vs. 100% no grupo placebo; p = 0,31).</p>				

Eventos adversos (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

1551 (5 ECRs) ^f	grave ^e	grave ^g	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	158/754 (21.0%)	342/797 (42.9%)	RR 2.14 (1.06 para 4.32)	210 por 1.000	239 mais por 1.000 (de 13 mais para 696 mais)
-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	---------------	--------------------	--------------------	------------------------------------	---------------	---

Eventos adversos graves (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

2232 (9 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^h	26/988 (2.6%)	23/1244 (1.8%)	RR 0.87 (0.50 para 1.52)	26 por 1.000	3 menos por 1.000 (de 13 menos para 14 mais)
-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------------------	------------------	-------------------	------------------------------------	--------------	--

Prolongamento do intervalo QT (seguimento: média 14 dias; avaliado com: medida mais sensível de cada estudo)

800 (3 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ⁱ	22/287 (7.7%)	98/513 (19.1%)	RR 2.08 (0.59 para 7.26)	77 por 1.000	83 mais por 1.000 (de 31 menos para 480 mais)
------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------------------	------------------	-------------------	------------------------------------	--------------	---

ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: Risco relativo.

Explicações:

- Pequeno número de eventos e intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.
- Para o desfecho hospitalização, houve variação no reporte dos estudos. Sempre que possível, optou-se por extrair a informação sobre hospitalização associada à progressão da covid-19. Além disso, para o estudo de Sivapalan et al. (2021) o número de pacientes que foram hospitalizados/óbito foi considerado na análise.
- Intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.
- Nos estudos Mitja et al., 2020 e Schwartz et al., 2021 a taxa foi de 0% em ambos os braços dos estudos.
- Desfecho mensurado de maneiras diferentes entre os estudos.
- Dois estudos (Johnston et al., 2021 e Sivapalan et al., 2021) não deixaram claro se a informação relatada para eventos adversos era número de pacientes ou número de eventos.

g. Resultados inconsistentes onde os intervalos de confiança não se sobrepõem.

h. No estudo de Rodrigues et al., 2021 um evento adverso grave foi reportado no grupo hidroxicloroquina + azitromicina. No entanto, não esteve associado ao uso do medicamento e não foi considerado na análise.

i. Foram consideradas as medidas mais sensíveis de acordo com cada estudo: Johnston et al. (2021) mudança no QTc > 60 ms; Omrani et al. (2020) prolongamento QT > 30 ms; Sivapalan et al. (2021) prolongamento QTc > 470 ms para o sexo feminino e > 480 ms para o sexo masculino. Adicionalmente, os seguintes estudos não foram incluídos na síntese quantitativa: Rodrigues et al. (2021) demonstrou que o prolongamento do intervalo QTc avaliado no dia 9 foi maior no grupo que fez uso de hidroxicloroquina + azitromicina em comparação ao grupo placebo (PP: mediana 406,1 ms vs. 397,5 ms no grupo placebo; $p = 0,069$); Amaravadi et al. (2021) demonstrou que a mediana do QTc foi de 9,5 ms (mín: -22; máx: 40) em pacientes que fizeram uso de HCQ e de 2 ms (mín: -11; máx: 11) em pacientes do grupo controle ($p = 0,370$).

Referências:

Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine* 2020;29:100645. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100645 [published Online First: 2020/12/01]

Johnston C, Brown ER, Stewart J, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021;33:100773. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100773 [published Online First: 2021/03/09]

Sivapalan P, Suppli Ulrik C, Sophie Lapperre T, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with confirmed COVID-19—a randomised double-blinded placebo-controlled trial. *The European respiratory journal* 2021 doi: 10.1183/13993003.00752-2021 [published Online First: 2021/06/05]

Rodrigues C, Freitas-Santos RS, Levi JE et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin early treatment of mild COVID-19 in an outpatient setting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial evaluating viral clearance. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Aug 25;106428. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106428. Epub ahead of print.

Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1009

Reis G, Moreira Silva EAdS, Medeiros Silva DC, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2021;4(4):e216468-e68. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468

Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2020;173(8):623-31. doi: 10.7326/m20-4207 [published Online First: 2020/07/17]

Schwartz I, Boesen ME, Cerchiaro G, et al. Assessing the efficacy and safety of hydroxychloroquine as outpatient treatment of COVID-19: a randomized controlled trial. *CMAJ Open* 2021;9(2):E693-E702. doi: 10.9778/cmajo.20210069

Amaravadi RK, Giles L, Carberry M, et al. Hydroxychloroquine for SARS-CoV-2 positive patients quarantined at home: The first interim analysis of a remotely conducted randomized clinical trial. *medRxiv* 2021:2021.02.22.21252228. doi: 10.1101/2021.02.22.21252228

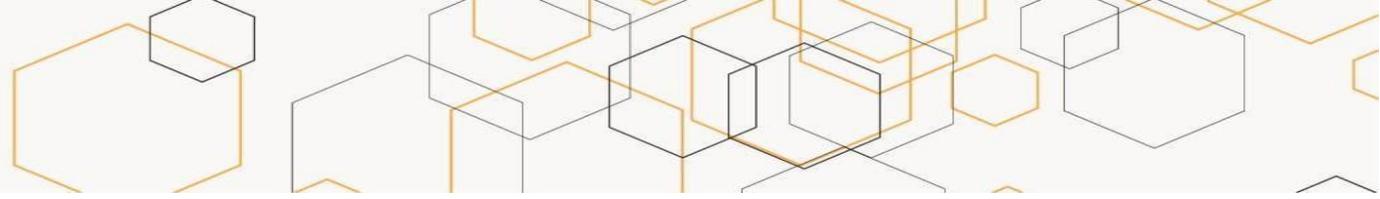


Tabela 22. Devemos utilizar hidroxiclороquina comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com cloroquina/hidroxiclороquina		Risco com placebo	Diferença de risco com cloroquina/hidroxiclороquina
Mortalidade (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)											
1865 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	2/920 (0.2%)	1/945 (0.1%)	RR 0.65 (0.08 para 5.22)	2 por 1.000	1 menos por 1.000 (de 2 menos para 9 mais)
Hospitalização (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)											
1865 (7 ECRs) ^b	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	38/920 (4.1%)	30/945 (3.2%)	RR 0.77 (0.48 para 1.25)	41 por 1.000	9 menos por 1.000 (de 21 menos para 10 mais)
Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)											
441 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	Os estudos Mitja et al., 2020 e Schwartz et al., 2021 avaliaram a necessidade de ventilação mecânica e a taxa foi de 0% em ambos os braços do estudo.				
Tempo para resolução dos sintomas (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)											



Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
1865 (7 ECRs)	grave ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	<p>Os sete estudos incluídos demonstraram ausência de diferença entre placebo e HCQ em relação ao tempo para a resolução dos sintomas.</p> <p>Johnston et al. (2021) demonstrou que a mediana de tempo até resolução dos sintomas foi de 11,5 dias no grupo placebo e de 10,5 dias no grupo HCQ. O uso de HCQ não esteve associado a menor tempo de resolução dos sintomas avaliada aos 14 dias (HR 1,02 [IC 95% 0,63 a 1,64]; p = 0,95).</p> <p>Mitja et al. (2020) reportou que a mediana do tempo entre a randomização e a resolução dos sintomas não apresentou diferença entre o grupo placebo (12 dias, IQ 6 a 21) e HCQ (10,0 dias IQ 4 a 18, p = 0,38).</p> <p>Omrani et al. (2020) apontou que, dentre os pacientes inicialmente assintomáticos, não houve diferença no percentual de pacientes sintomáticos no dia 21 (grupo HCQ: 2,6% [IC 95% 0,3 a 9,1%]) vs grupo placebo: 2,4% [IC 95% 0,3 a 8,2%]). Dentre os pacientes inicialmente sintomáticos, tampouco houve diferença no percentual de pacientes assintomáticos no dia 21 (grupo HCQ: 98,6% [IC 95% 92,2 a 100%] vs grupo placebo: 93,3% [IC 95% 83,8 a 98,2%]).</p> <p>Reis et al. (2021) demonstrou que a HCQ não apresentou superioridade em relação ao placebo para a resolução de sintomas, tanto no sintoma de aperto no peito (HR 1,39 [IC 95% 0,87 a 2,22]) quanto de tosse (HR 0,86 [IC 95% 0,57 a 1,29]) e dor de garganta (HR 1,11 [IC 95% 0,81 a 1,53]).</p> <p>Skipper et al. (2020) reportou que não houve diferença entre placebo e HCQ para a presença de sintomas aos 14 dias (30% x 24%, p = 0,21).</p> <p>Schwartz et al. (2021) apontou que não houve diferença entre os grupos no tempo para resolução dos sintomas (HR 0,77 [IC 95% 0,49 a 1,21]; p = 0,3).</p> <p>Por fim, estudo não publicado (pre-print) de Amaravadi et al. (2021) reportou que o tempo mediano até a ocorrência do sintoma mais leve (escala de sintomas) foi de 4 dias (intervalo 1 a 14) nos pacientes que fizeram uso de HCQ e de 7 dias (intervalo 1 a 11) nos pacientes do grupo controle (p = 0,212).</p>				

Eventos adversos (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

1357 (4 ECRs) ^f	grave ^e	grave ^g	não grave	grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^h	115/698 (16.5%)	263/659 (39.9%)	RR 1.99 (0.80 para 4.95)	165 por 1.000	163 mais por 1.000 (de 33 menos para 651 mais)
-------------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	----------------------------------	--------------------	-----------------	--	------------------	--

Eventos adversos graves (seguimento: variação 14 dias para 90 dias)

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
1816 (7 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	24/898 (2.7%)	23/918 (2.5%)	RR 0.92 (0.52 para 1.63)	27 por 1.000	2 menos por 1.000 (de 13 menos para 17 mais)
Prolongamento do intervalo QT (seguimento: média 14 dias; avaliado com: medida mais sensível de cada estudo)											
454 (2 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^l	15/231 (6.5%)	50/223 (22.4%)	RR 4.46 (0.94 para 21.20)	65 por 1.000	225 mais por 1.000 (de 4 menos para 1.000 mais)

ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: Risco relativo.

Explicações:

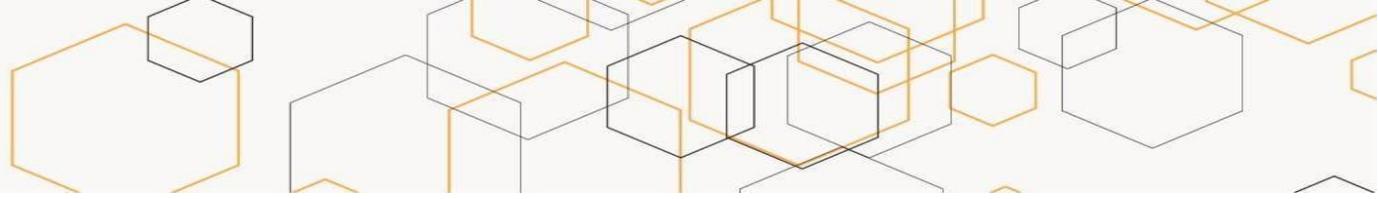
- Pequeno número de eventos e intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.
- Para o desfecho hospitalização, houve variação no reporte dos estudos. Sempre que possível, optou-se por extrair a informação sobre hospitalização associada à progressão da covid-19.
- Intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.
- Ausência de eventos.
- Desfecho mensurado de maneiras diferentes entre os estudos.
- Um estudo (Johnston et al., 2021) não deixou claro se a informação relatada para eventos adversos era número de pacientes ou número de eventos.
- Os intervalos de confiança não se sobrepõem e o I² = 94%.
- Adicionalmente, o estudo Omrani et al. (2020) reportou que não houve associação para o desenvolvimento de pneumonia entre os grupos (HCQ: 1/152 [0,7%] vs placebo: 3/152 [2%]).
- Foram consideradas as medidas mais sensíveis de acordo com cada estudo: Johnston et al. (2021) mudança no QTc > 60 ms e Omrani et al. (2020) prolongamento QT > 30 ms. Além disso, estudo Amaravedi et al. (2021) (não incluído na síntese quantitativa) demonstrou que a mediana do QTc foi de 9,5 ms (mín: -22; máx: 40) em pacientes que fizeram uso de HCQ e de 2 ms (mín: -11; máx: 11) em pacientes do grupo controle (p = 0,370).

Referências:

Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine* 2020;29:100645. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100645 [published Online First: 2020/12/01]

Johnston C, Brown ER, Stewart J, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021;33:100773. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100773 [published Online First: 2021/03/09]

Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1009



Reis G, Moreira Silva EAdS, Medeiros Silva DC, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2021;4(4):e216468-e68. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468

Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2020;173(8):623-31. doi: 10.7326/m20-4207 [published Online First: 2020/07/17]

Schwartz I, Boesen ME, Cerchiaro G, et al. Assessing the efficacy and safety of hydroxychloroquine as outpatient treatment of COVID-19: a randomized controlled trial. *CMAJ Open* 2021;9(2):E693-E702. doi: 10.9778/cmajo.20210069

Amaravadi RK, Giles L, Carberry M, et al. Hydroxychloroquine for SARS-CoV-2 positive patients quarantined at home: The first interim analysis of a remotely conducted randomized clinical trial. *medRxiv* 2021:2021.02.22.21252228. doi: 10.1101/2021.02.22.21252228

Tabela 23. Devemos utilizar hidroxiclороquina + azitromicina comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com cloroquina/hidroxiclороquina + azitromicina		Risco com placebo	Diferença de risco com cloroquina/hidroxiclороquina + azitromicina
Mortalidade (seguimento: média 14 dias)											
665 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	2/333 (0.6%)	1/332 (0.3%)	RR 0.46 (0.04 para 4.92)	6 por 1.000	3 menos por 1.000 (de 6 menos para 24 mais)
Hospitalização (seguimento: média 14 dias)											
665 (4 ECRs) ^b	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	14/333 (4.2%)	17/332 (5.1%)	RR 1.18 (0.60 para 2.32)	42 por 1.000	8 mais por 1.000 (de 17 menos para 55 mais)
Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: média 14 dias)											
117 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	1/56 (1.8%)	3/61 (4.9%)	RR 2.75 (0.29 para 25.71)	18 por 1.000	31 mais por 1.000 (de 13 menos para 441 mais)

Tempo para resolução dos sintomas (seguimento: média 14 dias)



Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Resultados				
548 (3 ECRs)	grave ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	<p>Johnston et al. (2021) reportou o uso de HCQ+AZ não esteve associado a menor tempo de resolução dos sintomas avaliada aos 14 dias em comparação ao grupo placebo (HR 0,91 [IC 95% 0,57 a 1,45]; p = 0,70).</p> <p>Omrani et al. (2020) demonstrou que, dentre os pacientes inicialmente assintomáticos, não houve diferença no percentual de pacientes sintomáticos no dia 21 (grupo HCQ+AZ: 5,1% [IC 95% 1,4 a 12,6%]) vs grupo placebo: 2,4% [IC 95% 0,3 a 8,2%]). Dentre os pacientes inicialmente sintomáticos, tampouco houve diferença no percentual de pacientes assintomáticos no dia 21 (grupo HCQ+AZ: 97,1% [IC 95% 89,9 a 99,6%]) vs grupo placebo: 93,3% [IC 95% 83,8 a 98,2%]).</p> <p>Por fim, Rodrigues et al. (2021) reportou que não houve diferença entre os grupos em relação a proporção de pacientes com ausência de tosse ou febre no dia 14 (tosse: 83,3% vs. 73,8% no grupo placebo; p = 0,28; febre: 97,6% vs. 100% no grupo placebo; p = 0,31).</p>				

Eventos adversos (seguimento: média 14 dias)

277 (2 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^g	48/139 (34.5%)	79/138 (57.2%)	RR 2.18 (0.47 para 10.17)	345 por 1.000	407 mais por 1.000 (de 183 menos para 1.000 mais)
------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------------------	-------------------	----------------	---	------------------	---

Eventos adversos graves (seguimento: média 14 dias)

651 (4 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^h	2/325 (0.6%)	0/326 (0.0%)	RR 0.18 (0.01 para 3.75)	6 por 1.000	5 menos por 1.000 (de 6 menos para 17 mais)
------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	-------------------------------------	-----------------	--------------	--	----------------	---

Prolongamento do intervalo QT (seguimento: média 14 dias; avaliado com: medida mais sensível de cada estudo)

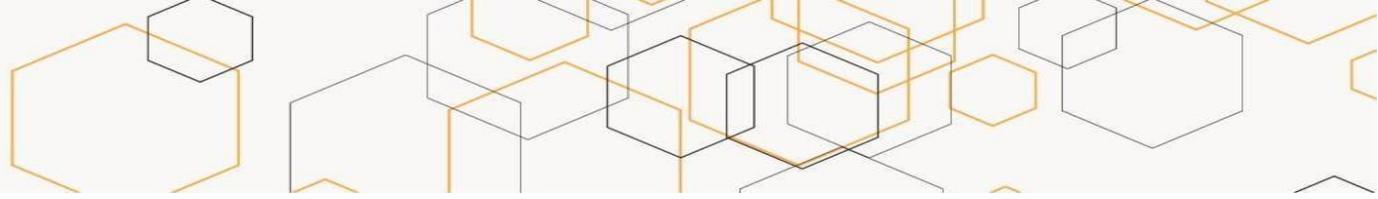
577 (3 ECRs) ^f	grave ^e	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ⁱ	22/287 (7.7%)	48/290 (16.6%)	RR 1.77 (0.57 para 5.48)	77 por 1.000	59 mais por 1.000 (de 33 menos para 343 mais)
------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------------------	------------------	----------------	--	-----------------	---

ECR: ensaio clínico randomizado; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Pequeno número de eventos e intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.

b. Para o desfecho hospitalização, houve variação no reporte dos estudos. Sempre que possível, optou-se por extrair a informação sobre hospitalização associada à progressão da covid-19. Além disso, para o estudo de Sivapalan et al. (2021) o número de pacientes que foram hospitalizados/óbito foi considerado na análise.



- c. Intervalo de confiança amplo, abrangendo benefício e risco.
- d. Dado advindo de um único estudo com tamanho de amostra pequeno e baixo número de eventos. Além disso, o intervalo de confiança abrange benefício e risco.
- e. Desfecho mensurado de maneiras diferentes entre os estudos.
- f. Dois estudos (Johnston et al., 2021 e Sivapalan et al., 2021) não deixaram claro se a informação relatada para eventos adversos era número de pacientes ou número de eventos.
- g. Adicionalmente, o estudo Omrani et al. (2020) reportou que não houve associação para o desenvolvimento de pneumonia entre os grupos (HCQ+AZ: 3/152 [2%] vs placebo: 3/152 [2%]).
- h. No estudo de Rodrigues et al., 2021 um evento adverso grave foi reportado no grupo hidroxicloroquina + azitromicina. No entanto, não esteve associado ao uso do medicamento e não foi considerado na análise.
- i. Foram consideradas as medidas mais sensíveis de acordo com cada estudo: Johnston et al. (2021) mudança no QTc > 60 ms; Omrani et al. (2020) prolongamento QT > 30 ms; Sivapalan et al. (2021) prolongamento > 470 ms para o sexo feminino e > 480 ms para o sexo masculino. Adicionalmente, Rodrigues et al. (2021) demonstrou que o prolongamento do intervalo QTc avaliado no dia 9 foi maior no grupo que fez uso de hidroxicloroquina + azitromicina em comparação ao grupo placebo (PP: mediana 406,1 ms vs. 397,5 ms no grupo placebo; p = 0,069).

Referências:

- Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine* 2020;29:100645. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100645 [published Online First: 2020/12/01]
- Johnston C, Brown ER, Stewart J, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021;33:100773. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100773 [published Online First: 2021/03/09]
- Sivapalan P, Suppli Ulrik C, Sophie Lapperre T, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with confirmed COVID-19-a randomised double-blinded placebo-controlled trial. *The European respiratory journal* 2021 doi: 10.1183/13993003.00752-2021 [published Online First: 2021/06/05]
- Rodrigues C, Freitas-Santos RS, Levi JE et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin early treatment of mild COVID-19 in an outpatient setting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial evaluating viral clearance. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Aug 25:106428. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106428. Epub ahead of print.

Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

Tabela 24. Processo de tomada de decisão referente ao uso de hidroxiclороquina isolada ou em associação à azitromicina no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios	Sem relevância clínica	HCQ/CQ ou HCQ/CQ + AZ provavelmente não reduzem mortalidade, hospitalização ou tempo até a resolução dos sintomas em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial.
Riscos	De pequeno a moderado	Houve mais eventos adversos dentre os pacientes que fizeram uso de hidroxiclороquina. Os eventos mais comuns foram diarreia, náusea e vômitos. O risco de cardiotoxicidade e arritmias é incerto.
Balanco dos riscos e benefícios	Favorece o comparador	Sem benefício clínico e com possibilidade de risco.
Certeza da evidência	Moderada	Para os desfechos hospitalização e tempo para resolução dos sintomas.
Custos	Pequeno a moderado	Os custos de HCQ/CQ e HCQ/CQ + AZ por paciente são relativamente baixos. No entanto, é necessário atentar para o uso de recursos ineficazes, considerando que isso pode estar desviando recursos de outras intervenções mais exitosas. Hidroxiclороquina 500 mg: média Banco de Preços em Saúde (BPS) = R\$1,83 por comprimido. Azitromicina 500 mg: média BPS = R\$1,57 por comprimido. A estimativa do custo do tratamento, de acordo com a posologia dos estudos avaliados, é de R\$26,00 por paciente.
Viabilidade de implementação	Sim	Pode ser factível realizar a implementação.
Outras considerações	-	Não foram reportadas outras considerações.

Fonte: elaboração própria.

5.8 Devemos utilizar ivermectina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 8: Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).



Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso de ivermectina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, foram revisadas. Por meio das referências da diretriz do IDSA foram identificados quatro estudos que respondessem nossa questão de pesquisa. Adicionalmente, foi realizada uma busca na base de dados Pubmed desde o início das publicações até 11 de outubro de 2021, sem restrição de data e idioma. A busca retornou 128 estudos, sendo selecionados três estudos para leitura do texto completo. Destes, um estudo foi incluído na síntese de evidência. Além disso, foi realizada busca na plataforma Medrxiv no dia 13/10/2021 sem restrição de data. A busca retornou 146 referências, e foram selecionados dois estudos para leitura do texto completo. Destes, somente um estudo foi incluído na síntese de evidência. As estratégias de busca estão disponíveis na Tabela 41.

Na tomada de decisão, foram utilizadas as evidências oriundas das diretrizes disponíveis e, adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed) e MedRxiv (03 de setembro de 2021; Tabela 38). A busca retornou com 64 referências no PubMed e 90 no MedRxiv, sendo incluído 1 ECR para a síntese de evidências.³⁹ Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, hospitalização, uso de ventilação mecânica e eventos adversos. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 18, correspondendo a pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, cinco emitiram recomendações a respeito do uso de ivermectina para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19. Todas foram desfavoráveis ao uso da terapia.

- **AMB:** não recomenda o uso de ivermectina na profilaxia ou no tratamento de pacientes com quadro de covid-19 leve.
- **Australian National Taskforce:** não recomenda o uso de ivermectina para o tratamento de covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados com aprovação ética apropriada (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
- **IDSA:** sugere não utilizar para o tratamento de covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados com aprovação ética apropriada (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

- **OMS:** não recomenda o uso de ivermectina para o tratamento de pacientes com covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados com aprovação ética apropriada (apenas no contexto de pesquisa, certeza da evidência muito baixa).
- **OPAS:** ivermectina não reduz mortalidade ou tampouco melhora o tempo até resolução dos sintomas (certeza da evidência baixa).

Resumo das evidências:

A partir da revisão das diretrizes e das referências resultantes de uma busca estruturada, sete ECRs⁴⁸⁻⁵⁴ avaliando o uso de ivermectina em pacientes com diagnóstico ou suspeita de covid-19, em tratamento ambulatorial, foram encontrados. Não houve diferença na mortalidade (RR 1,04; IC 95% 0,27 a 4,02), hospitalização (RR 0,62; IC 95% 0,36 a 1,08) e ventilação mecânica (RR 1,54; IC 95% 0,4 a 5,94) em pessoas tratadas com ivermectina em comparação ao grupo tratamento padrão. Ainda, em relação ao tempo de melhora clínica, três estudos não apresentam diferença entre os grupos. Em relação aos dados de segurança, não houve diferença nos eventos adversos (RR 0,95; IC 95% 0,76 a 1,18) e eventos adversos graves (RR 0,99; IC 95% 0,14 a 6,96).

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina.

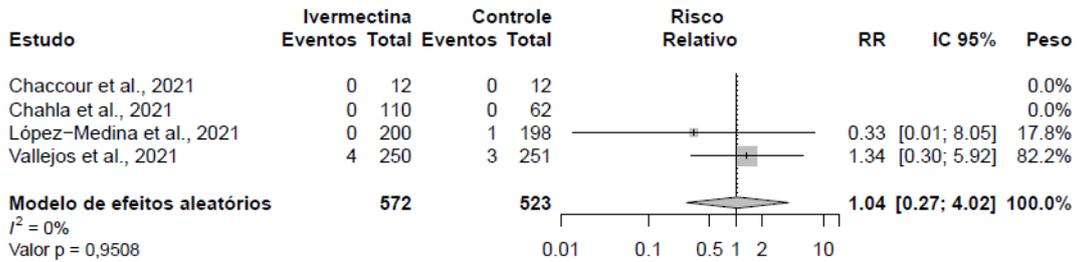
Considerações gerais e para implementação:

- O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina.

Metanálise (gráficos de floresta):

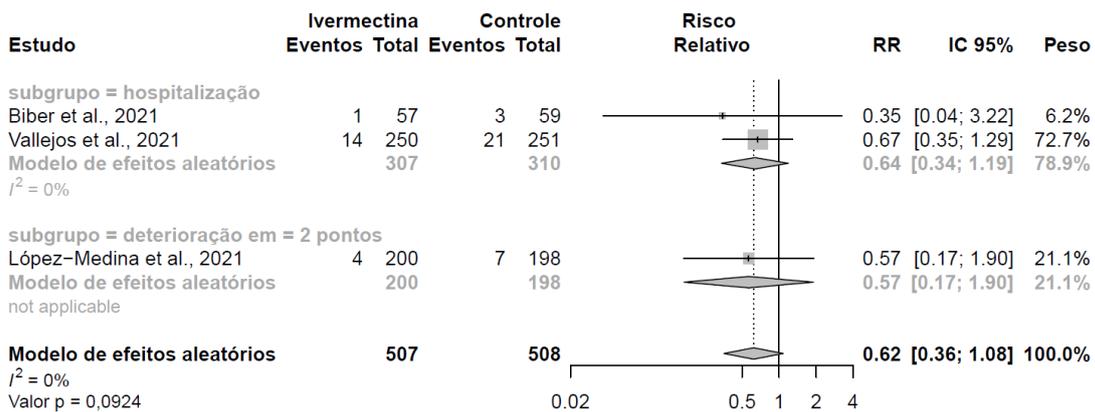
a) Mortalidade

Figura 25. Metanálise avaliando o desfecho mortalidade em pacientes com covid-19, em uso ambulatorial de ivermectina em comparação a placebo.



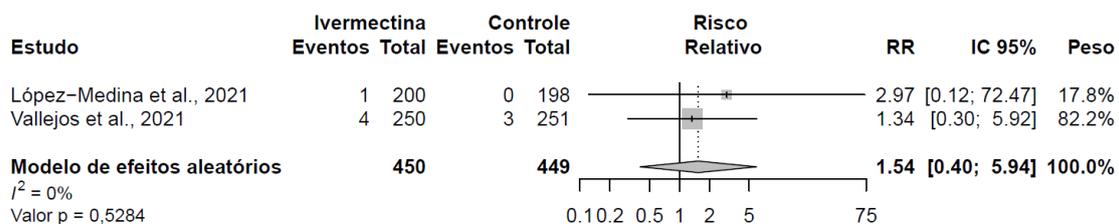
b) Hospitalização

Figura 26. Metanálise avaliando o desfecho hospitalização em pacientes com covid-19, em uso ambulatorial de ivermectina em comparação a placebo.



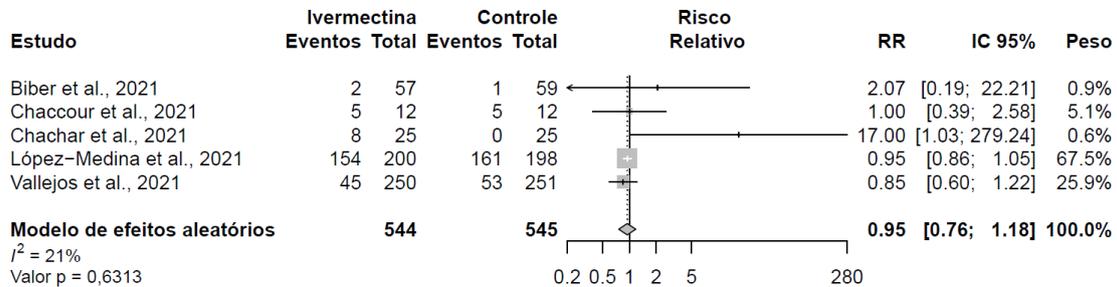
c) Ventilação Mecânica

Figura 27. Metanálise avaliando o desfecho ventilação mecânica em pacientes com covid-19 em uso ambulatorial de ivermectina em comparação a placebo.



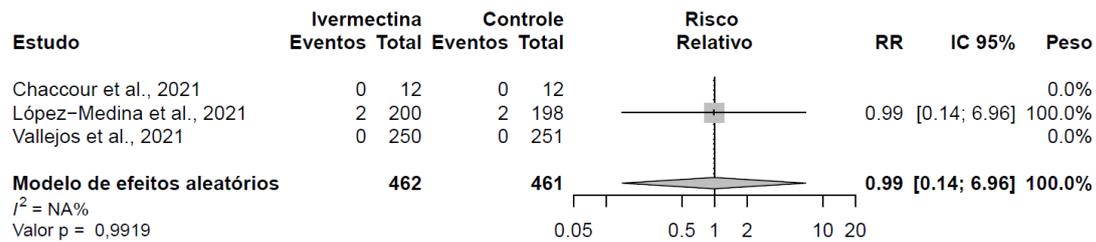
d) Eventos adversos

Figura 28. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos em pacientes com covid-19 em uso ambulatorial de ivermectina em comparação a placebo.



e) Eventos adversos graves

Figura 29. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos graves em pacientes com covid-19 em uso ambulatorial de ivermectina em comparação a placebo.

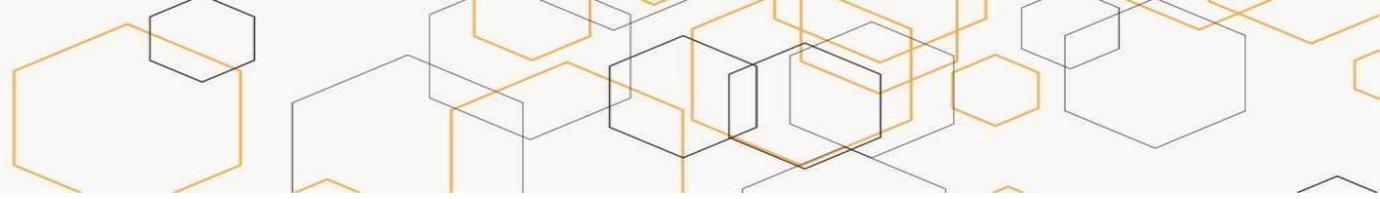


Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso de ivermectina para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 é apresentado na Tabela 25. Já na Tabela 26 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

Tabela 25. Devemos utilizar ivermectina comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com tratamento padrão	Com ivermectina		Risco com tratamento padrão	Diferença de risco com ivermectina
Mortalidade											
899 (2 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	4/449 (0.9%)	4/450 (0.9%)	RR 1.04 (0.27 para 4.02)	9 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 7 menos para 27 mais)
Hospitalização											
1015 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^c	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	31/508 (6.1%)	19/507 (3.7%)	RR 0.62 (0.36 para 1.08)	61 por 1.000	23 menos por 1.000 (de 39 menos para 5 mais)
Ventilação mecânica											
899 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	3/449 (0.7%)	5/450 (1.1%)	RR 1.54 (0.40 para 5.94)	7 por 1.000	4 mais por 1.000 (de 4 menos para 33 mais)
Eventos adversos											
1089 (5 ECRs)	não grave ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	220/545 (40.4%)	214/544 (39.3%)	RR 0.95 (0.76 para 1.18)	404 por 1.000	20 menos por 1.000 (de 97 menos para 73 mais)
Eventos adversos graves											
923 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	2/461 (0.4%)	2/462 (0.4%)	RR 0.99 (0.14 para 6.96)	4 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 4 menos para 26 mais)



Avaliação da certeza da evidência	Sumário de Resultados
-----------------------------------	-----------------------

Tempo de melhora dos sintomas

484 (3 ECRs)	grave ^f	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<p>Em suma, os estudos não apresentaram diferença no grupo intervenção em comparação ao grupo controle. Chaccour et al., 2021: Não houve diferença em relação a diminuição dos sintomas ao longo do tempo entre os grupos. López-Medina et al., 2021: Não houve diferença entre os grupos, o tempo médio para resolução dos sintomas foi de 10 dias (IQR, 9-13) no grupo de ivermectina em comparação com 12 dias (IQR, 9-13) no grupo de placebo (razão de risco para resolução dos sintomas, 1,07 (IC 95%, 0,87 a 1,32); p = 0,53 pelo teste de log-rank). Podder et al., 2020: Não houve diferença entre os grupos, o tempo médio de recuperação no grupo intervenção foi de 5,31 ± 2,48 dias e do grupo controle de 6,33 ± 4,23 dias (IC 95% 0,766 a 2,808, p > 0,05).</p>
-----------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	---

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco Relativo

Explicações:

- a. Apesar dos estudos Chahla et al., 2021 apresentar alto risco de viés, o domínio não foi penalizado devido o estudo não influenciar no peso da análise.
- b. Poucos eventos e intervalo de confiança amplo.
- c. O estudo López-Medina et al., 2021 não apresentou os dados brutos de hospitalização mas por meio deterioração clínica, definida como aquelas com piora em 2 pontos (do escore inicial na escala ordinal de 8 categorias) desde a randomização.
- d. Intervalo de confiança amplo.
- e. Apesar dos estudos Chachar et al., 2021 apresentar alto risco de viés, o domínio não foi penalizado devido o estudo não influenciar no peso da análise.
- f. O estudo Podder et al., 2021 apresentou alto risco de viés nos domínios processo de randomização e mensuração do desfecho, e algumas preocupações no domínio desvios da intervenção pretendida.

Referências:

Vallejos J, Zoni R, Bangher M, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020;21(1):965. doi: 10.1186/s13063-020-04813-1 [published Online First: 2020/11/26]

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* 2021;14(2):11-18. doi: 10.3329/imcjms.v14i2.52826

López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;325(14):1426-35.

Chahla RE, Medina Ruiz L, Mena T, et al. IVERMECTIN REPROPOSING FOR COVID-19 TREATMENT OUTPATIENTS IN MILD STAGE IN PRIMARY HEALTH CARE CENTERS. medRxiv 2021:2021.03.29.21254554.

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]

Chachar A, Khan K, Asif M, et al. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *International Journal of Sciences* 2020;9.

Biber A, Mandelboim M, Harmelin G, et al. Favorable outcome on viral load and culture viability using Ivermectin in early treatment of non-hospitalized patients with mild COVID-19 – A double-blind, randomized placebo-controlled trial. medRxiv 2021:2021.05.31.21258081. doi: 10.1101/2021.05.31.21258081

Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

Tabela 26. Processo de tomada de decisão referente ao uso de ivermectina no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios	Sem relevância clínica	Ivermectina provavelmente não reduzem mortalidade, hospitalização ou tempo até a resolução dos sintomas em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial.
Riscos	Sem relevância clínica	Ivermectina não causa eventos adversos em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial.
Balanco dos riscos e benefícios	Equilibrado	Sem benefício clínico e risco.
Certeza da evidência	Baixa	Para os desfechos mortalidade, hospitalização, ventilação mecânica e eventos adversos graves.
Custos	Pequeno a moderado	Os custos de ivermectina por paciente são relativamente baixos. No entanto, é necessário atentar para o uso de recursos ineficazes, considerando que isso pode estar desviando recursos de outras intervenções mais exitosas.
Viabilidade de implementação	Sim	Pode ser factível realizar a implementação.
Outras considerações	-	Não foram reportadas outras considerações.

Fonte: elaboração própria.

5.9 Devemos utilizar nitazoxanida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 9: Sugerimos não utilizar nitazoxanida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso de nitazoxanida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, foram revisadas. Utilizamos as evidências apresentadas pela *Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce*, data de 25 de agosto de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes por meio de busca estruturada na base de dados Pubmed e Medrxiv desde o início das publicações

até 13 de outubro de 2021 que pudessem ter impacto na tomada de decisão. As estratégias de busca estão disponíveis na Tabela 42.

Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, três emitiram recomendações a respeito do uso de nitazoxanida para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19. Duas foram desfavoráveis ao uso da terapia e uma delas declarou que não havia evidências suficientes para emitir uma recomendação, seja a favor ou contra a tecnologia.

- **AMB:** não recomenda o uso de nitazoxanida na profilaxia ou no tratamento de pacientes com quadro de covid-19 leve.
- **Australian National Taskforce:** não recomenda o uso de nitazoxanida para o tratamento de covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados com aprovação ética apropriada (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
- **OPAS:** incerteza nos benefícios e danos potenciais. Mais pesquisas são necessárias.

Resumo das evidências:

A partir da revisão das diretrizes e das referências resultantes de uma busca estruturada, três ECRs⁵⁵⁻⁵⁷ avaliando o uso de nitazoxanida em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, foram encontrados. Não houve diferença na mortalidade (RR 1,46; IC 95%: 0,20 a 10,92), hospitalização (RR 0,60; IC 95%: 0,14 a 2,62; Figura 30), deterioração clínica (RR 0,15; IC 95%: 0,02 a 1,22) em pessoas tratadas com nitazoxanida em comparação ao grupo tratamento padrão. Em relação à segurança, considerando o conjunto de evidências, não houve diferença em relação aos eventos adversos (RR: 0,92; IC 95%: 0,74 a 1,14), eventos adversos graves (RR 0,38; IC 95%: 0,1 a 1,50) e descontinuação devido a um evento adverso (RR 6,12; IC 95%: 0,75 a 50,40) em pessoas tratadas com nitazoxanida em comparação ao grupo tratamento padrão. Ainda, em relação ao tempo de melhora clínica, dois estudos não apresentaram diferença entre os grupos intervenção em comparação ao grupo tratamento padrão.^{56 57}

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina.

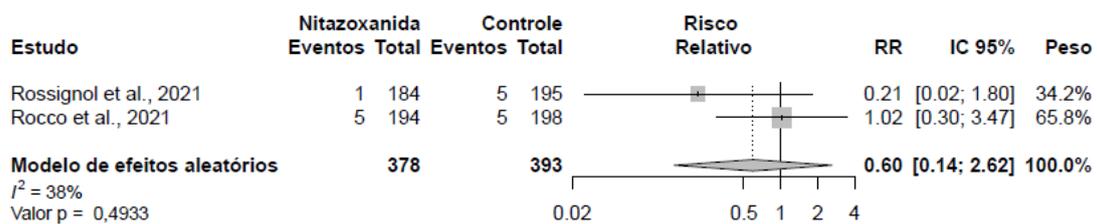
Considerações gerais e para implementação:

- O painel de recomendações considerou que, apesar de não poder descartar benefício e o medicamento ser relativamente seguro, no momento não há evidência suficiente para indicar o seu uso de rotina.

Metanálise (gráficos de floresta):

a) Hospitalização

Figura 30. Metanálise avaliando o desfecho hospitalização em pacientes com covid-19 em uso ambulatorial de nitazoxanida em comparação a placebo.



Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso de nitazoxanida para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 é apresentado na Tabela 27. Já na Tabela 28 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

Tabela 27. Devemos utilizar nitazoxanida comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Avaliação da 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%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com tratamento padrão	Com nitazoxanida		Risco com tratamento padrão	Diferença de risco com nitazoxanida
Mortalidade por todas as causas											
1363 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave ^b	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/671 (0,1%)	3/692 (0,4%)	RR 1,46 (0,20 para 10,92)	1 por 1,000	1 mais por 1,000 (de 1 menos para 15 mais)
Eventos adversos graves											
1327 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	8/661 (1,2%)	3/666 (0,5%)	RR 0,38 (0,10 para 1,50)	12 por 1,000	8 menos por 1,000 (de 11 menos para 6 mais)
Eventos adversos											
1327 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	135/661 (20,4%)	123/666 (18,5%)	RR 0,92 (0,74 para 1,14)	204 por 1,000	16 menos por 1.000 (de 53 menos para 29 mais)
Descontinuação devido a um evento adverso											
392 (1 ECR)	grave ^e	não grave	não grave	muito grave ^f	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/198 (0,5%)	6/194 (3,1%)	RR 6,12 (0,74 para 50,40)	5 por 1,000	26 mais por 1,000 (de 1 menos para 249 mais)
Hospitalização											
771 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	10/393 (2,5%)	6/378 (1,6%)	RR 0,60 (0,14 para 2,62)	25 por 1,000	10 menos por 1,000 (de 22 menos para 1 mais)
Deterioração clínica											

379 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^f	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	7/195 (3,6%)	1/184 (0,5%)	RR 0,15 (0,02 para 1,22)	36 por 1,000	31 menos por 1,000 (de 35 menos para 8 mais)
----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	------------------------	--------------	--------------	---------------------------------------	--------------	---

Tempo até melhora

771 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Rocco et al., 2021: A resolução completa dos sintomas (tosse seca, febre e fadiga) não diferiu entre os grupos após 5 dias de terapia (Tosse seca p = 0,879, febre p = 0,960 e fadiga p = 0,746). Rossignol et al., 2021: O tempo desde a primeira dose até a resposta sustentada (avaliação da melhora dos sintomas desenvolvida e validada em indivíduos com infecção por influenza) não foi reduzido pela nitazoxanida em comparação ao grupo placebo (mediana: 13,28 e 12,35 dias para nitazoxanida e placebo, (p=0.88)).
-----------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	--

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações:

- Inadequado/falta de cegamento dos participantes e da equipe, resultando em potencial para viés de desempenho; Inadequado/falta de cegamento dos avaliadores de resultados, resultando em potencial para viés de detecção; Dados incompletos e/ou grande perda de acompanhamento.
- O estudo Silva et al., 2021 inclui pacientes em tratamento hospitalar sem uso de oxigênio (n= 25) e em tratamento ambulatorial (n= 9).
- Poucos eventos e intervalo de confiança amplo.
- Intervalo de confiança amplo.
- Dados incompletos e/ou grande perda de acompanhamento; desfechos seletivos reportados
- Baixo número de pacientes; apenas dados de um estudo; amplos intervalos de confiança.

Referências:

- Silva M, Espejo A, L Pereyra M, et al. Efficacy of Nitazoxanide in reducing the viral load in COVID-19 patients. Randomized, placebo-controlled, single-blinded, parallel group, pilot study. medRxiv 2021:2021.03.03.21252509. doi: 10.1101/2021.03.03.21252509
- Rossignol J-F, Bardin MC, Oaks JB, et al. Early treatment with nitazoxanide prevents worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization. medRxiv 2021:2021.04.19.21255441. doi: 10.1101/2021.04.19.21255441
- Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, et al. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. The European respiratory journal 2021;58(1)

Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

Tabela 28. Processo de tomada de decisão referente ao uso de nitazoxanida no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Sem relevância clínica	A maioria dos painelistas julgou que o benefício não apresenta relevância clínica, com alguns tendendo para benefício pequeno. Não houve diferença na mortalidade por todas as causas, hospitalização ou deterioração clínica.
Riscos:	Sem relevância clínica	A maioria dos painelistas considera o medicamento bem tolerado, com os riscos sendo relativamente baixos, e a relevância clínica ausente ou pequena.
Balanco dos riscos e benefícios:	Equilibrado	Não há claro benefício a favor ou contra a intervenção ou o comparador. A maioria dos painelistas julgou que há um equilíbrio entre benefícios e riscos, com leve inclinação para o comparador.
Certeza da evidência:	Muito baixa	Há um pequeno número de eventos nos desfechos clinicamente relevantes.
Custos:	Sem impacto importante	Estimou-se que o valor do comprimido para o SUS é, em média, R\$6,33. De acordo com dados da CMED com PMVG 17%, o valor do tratamento para um paciente por 5 dias é R\$63,30. O painel entendeu que o custo individual é baixo, mas pode ser moderado caso haja uso em maior escala.
Viabilidade de implementação:	Provavelmente sim	Atualmente o medicamento não está disponível no SUS (Rename), porém municípios podem disponibilizar o medicamento nos hospitais. A incorporação no SUS seria factível.
Outras considerações:	-	-

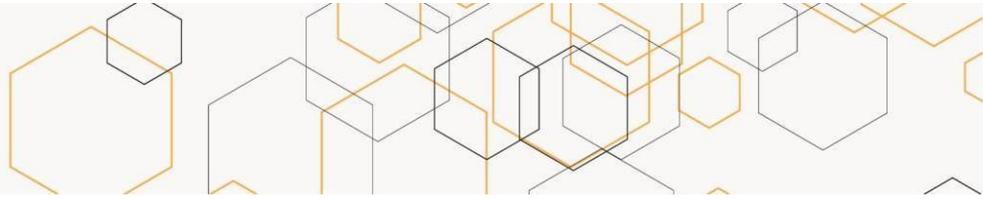
Fonte: elaboração própria.

5.10 Devemos utilizar plasma convalescente em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Recomendação 10: Sugerimos não utilizar plasma convalescente em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação condicional, certeza de evidência moderada).

Métodos e resultados da busca:

Para a tomada de decisão, foram revisadas as diretrizes disponíveis onde três delas apresentaram recomendações relacionadas com a tecnologia. Duas diretrizes contraindicavam



o uso de plasma convalescente em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, e uma considerava seu uso apenas no contexto de estudos clínicos. Adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed, 11 de outubro de 2021, com um total de 632 referências) e medRxiv (13 de outubro de 2021, com um total de 258 referências) (Tabela 43), foram encontradas 2 referências adicionais ao ECR utilizado pelas diretrizes supracitadas. Após a revisão de títulos, resumos e textos completos, três ECRs contemplaram os critérios de elegibilidade.⁵⁸⁻⁶⁰ Os desfechos considerados para tomada de decisão foram mortalidade, hospitalização, atendimento na emergência, progressão para doença severa, deterioração clínica e eventos adversos.

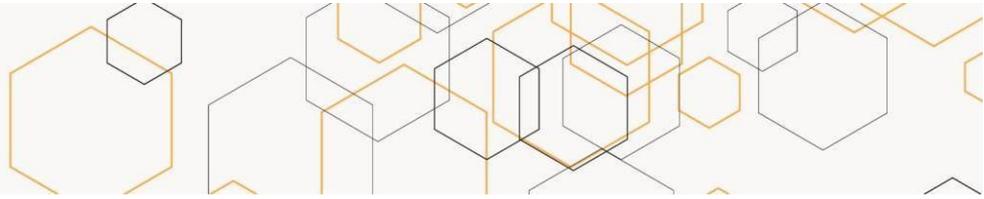
Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, três emitiram recomendações a respeito do uso de plasma convalescente para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19. Duas foram desfavoráveis ao uso da terapia e uma recomenda o uso apenas no contexto de ECR.

- **Australian National Taskforce:** não recomenda o uso de plasma convalescente para o tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada);
- **IDSA:** recomenda o uso de plasma convalescente apenas no contexto de ensaios clínicos randomizados para pacientes atendidos ambulatorialmente com quadro leve a moderado de covid-19 (lacuna de conhecimento);
- **NIH:** não recomenda o uso de plasma convalescente para o tratamento de covid-19 (graduação AIIb).

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, foram consideradas as recomendações das diretrizes e três referências resultantes de uma busca estruturada avaliando o uso de plasma convalescente em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.⁵⁸⁻⁶⁰ Não houve diferenças na mortalidade (RR 1,23; IC 95% 0,47 a 3,22; Figura 31), hospitalização (RR 0,90; IC 95% 0,64 a 1,26), atendimento na emergência (RR 0,99 IC 95% 0,58 a 1,67), progressão para doença severa (RR 0,80 IC 95% 0,55 a 1,16; Figura 32) e deterioração clínica (0,90 IC 95% 0,74 a 1,08; Figura 33). Quanto aos EAs: Libster et al (2021) reportaram um total de zero EAs. Kirenga et al (2021) reportaram 15 eventos adversos no grupo que recebeu plasma convalescente e 14 no grupo placebo. Korley et al (2021) reportaram diferenças entre os grupos para os desfechos



de dispneia (RD -0,044, IC 95% -0,084 a -0,006) e reação relacionada com a disfunção (RD 0,054, IC 95% 0,024 a 0,091). O perfil de evidências está apresentado na Tabela 29.

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que não há evidência suficiente para indicar o uso de plasma convalescente no momento, com os estudos mostrando resultados divergentes.

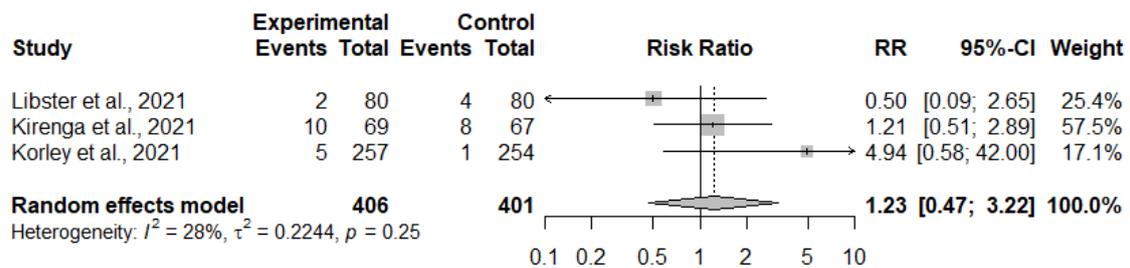
Considerações gerais e para implementação:

- Ainda há incertezas sobre as evidências relacionadas às populações específicas, de alto risco, como o caso de pacientes imunossuprimidos e transplantados.

Metanálise (gráficos de floresta):

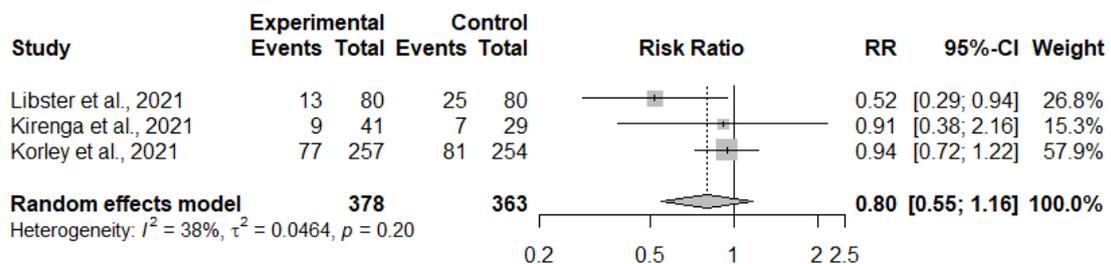
a) Mortalidade

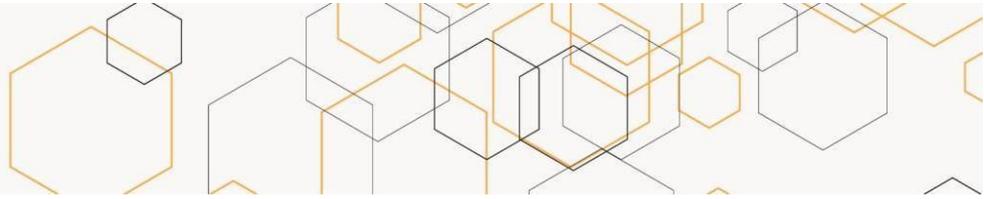
Figura 31. Metanálise avaliando o desfecho mortalidade em pacientes com covid-19 em uso ambulatorial de plasma convalescente em comparação a placebo.



b) Progressão para doença severa

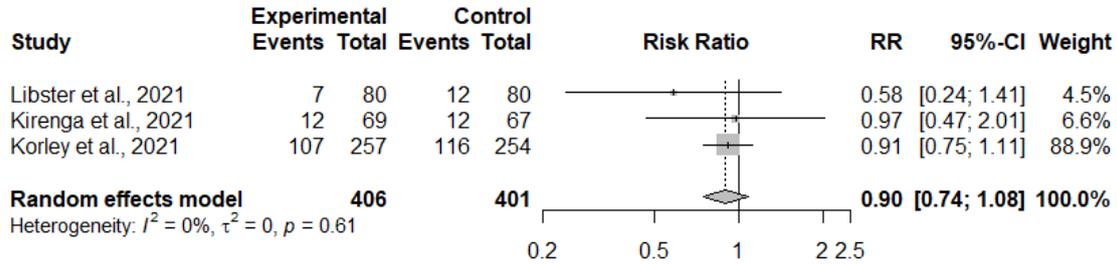
Figura 32. Metanálise avaliando o desfecho progressão para doença severa em pacientes com covid-19 em uso ambulatorial de plasma convalescente em comparação a placebo.





c) Deterioração clínica

Figura 33. Metanálise avaliando o desfecho deterioração clínica em pacientes com covid-19 em uso ambulatorial de plasma convalescente em comparação a placebo.



Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso de nitazoxanida para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 é apresentado na Tabela 29. Já na Tabela 30 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

Tabela 29. Perfil de evidências - Devemos utilizar plasma convalescente comparado a placebo em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com plasma convalescente		Risco com placebo	Diferença de risco com plasma convalescente
Mortalidade											
807 (3 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	13/401 (3.2%)	17/406 (4.2%)	RR 1.23 (0.47 para 3.22)	32 por 1.000	7 mais por 1.000 (de 17 menos para 72 mais)
Hospitalização											
511 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	56/254 (22.0%)	51/257 (19.8%)	RR 0.90 (0.64 para 1.26)	220 por 1.000	22 menos por 1.000 (de 79 menos para 57 mais)
Atendimento na emergência											
511 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	25/254 (9.8%)	25/257 (9.7%)	RR 0.99 (0.58 para 1.67)	98 por 1.000	1 menos por 1.000 (de 41 menos para 66 mais)
Progressão para doença severa											
741 (3 ECRs)	não grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	113/363 (31.1%)	99/378 (26.2%)	RR 0.80 (0.55 para 1.16)	311 por 1.000	62 menos por 1.000 (de 140 menos para 50 mais)
Deterioração clínica											
807 (3 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	140/401 (34.9%)	126/406 (31.0%)	RR 0.90 (0.74 para 1.08)	349 por 1.000	35 menos por 1.000 (de 15 menos para 36 mais)
Eventos adversos graves											

Certeza da evidência							Sumário de Resultados
807 (3 ECRs)	grave ^d	não grave	grave ^e	grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Libster et al (2021) reportaram um total de zero EAs. Kirenga et al (2021) reportaram 15 eventos adversos no grupo que recebeu plasma convalescente e 14 no grupo placebo. Korley et al (2021) reportaram diferenças entre os grupos para os desfechos de dispneia (RD -0,044, IC 95% -0,084 a -0,006) e reação relacionada com a disfunção (RD 0,054, IC 95% 0,024 a 0,091).

EAs: Eventos adversos **IC:** Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo

Explicações:

- Apesar da evidência não ter sido penalizada por risco de viés, no estudo de Korley et al. (2021) existe um possível desbalanço basal entre os grupos na prevalência de imunossuprimidos, sendo 13% no grupo de plasma convalescente e 7% no grupo placebo.
- O IC 95% incluiu tanto os valores estimados para potencial benefício quanto para potencial malefício. A baixa taxa de eventos não atinge o tamanho ótimo da informação e sugere fragilidade nas estimativas.
- Um estudo (Libster et al., 2021) apresentou resultados positivos para o uso de plasma com relação ao desfecho, enquanto dois não apresentaram diferença entre os grupos comparados (Kirenga et al., 2021; Korley et al., 2021).
- Estudo apresenta potencial risco de viés no relato de eventos adversos; provável ausência de adjudicação dos eventos adversos.
- Impossibilidade de relatar número total de pacientes com eventos adversos (Korley, 2021); variabilidade na definição de eventos adversos relatados.

Referências:

- Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, et al. Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. *BMJ open respiratory research* 2021;8(1) doi: 10.1136/bmjresp-2021-001017 [published Online First: 2021/08/12]
- Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021 doi: 10.1056/NEJMoa2103784 [published Online First: 2021/08/19]
- Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *The New England journal of medicine* 2021;384(7):610-18. doi: 10.1056/NEJMoa2033700 [published Online First: 2021/01/07]

Tabela para tomada de decisão (Evidence to Decision table- EtD):

Tabela 30. Processo de tomada de decisão referente ao uso de plasma convalescente no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios:	Sem relevância clínica	O entendimento da maioria dos painelistas foi de que o benefício apresentado foi de pequeno a moderado, em específico com base no estudo Libster et al., 2021, que na população considerava alto risco e < 3 dias de sintomas.
Riscos:	Pequeno	O entendimento da maioria dos painelistas foi de que o risco apresentado foi de sem relevância a pequeno. Riscos relacionados a uso de hemoderivados, como transmissão de infecções.
Balanco dos riscos e benefícios:	Equilibrado	O grupo entende que o balanço equilibrado entre riscos e benefícios.
Certeza da evidência:	Moderado	-
Custos:	Moderado	O custo foi baseado em coleta em ambiente de pesquisa com método de aférese: 600 ml + 1 mil por doação (insumos e testes). Coleta usual 150-200 ml - R\$ 300,00 por doação (insumos) (Fonte: dados HCPA, estudo PLACOVID). Ainda, deve-se considerar questões de estrutura e infusão. O entendimento da maioria dos painelistas foi que o custo apresentado é moderado a grande.
Viabilidade de implementação:	Provavelmente não	Necessidade de estruturar serviços/banco de sangue/local para infusão. Deve-se levar em consideração que em alguns serviços pode ser viável a implementação do tratamento, havendo certa variabilidade.
Outras considerações:	-	-

Fonte: elaboração própria.

6. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

6.1 Anticoagulantes

P: paciente com covid-19 em tratamento ambulatorial

I: anticoagulantes

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.

Tabela 31. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre anticoagulantes.

Busca estruturada – Pubmed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	182,707
#2	("Anticoagulants"[Mesh]) OR "Anticoagulants" OR "Anticoagulation Agents" OR "Agents, Anticoagulation" OR "Anticoagulant Agents" OR "Agents, Anticoagulant" OR "Anticoagulant Drugs" OR "Drugs, Anticoagulant" OR "Anticoagulant" OR "Indirect Thrombin Inhibitors" OR "Inhibitors, Indirect Thrombin" OR "Thrombin Inhibitors, Indirect"	-
#3	("Rivaroxaban"[Mesh]) OR "Rivaroxaban" OR "5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide" OR "Xarelto" OR "BAY 59-7939" OR "BAY 59 7939" OR "BAY 597939"	-
#4	("Heparin"[Mesh]) OR "Heparin" OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparin, Unfractionated" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin, Sodium" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin"	-
#5	("Warfarin"[Mesh]) OR "Warfarin" OR "4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one" OR "Apo-Warfarin" OR "Aldocumar" OR "Gen-Warfarin" OR "Warfant" OR "Coumadin" OR "Marevan" OR "Warfarin Potassium" OR "Potassium, Warfarin" OR "Warfarin Sodium" OR "Sodium, Warfarin" OR "Coumadine" OR "Tedicumar"	-
#6	("Enoxaparin"[Mesh]) OR "Enoxaparin" OR "Enoxaparine" OR "PK-10,169" OR "PK 10,169" OR "PK10,169" OR "PK-10169" OR "PK 10169" OR "PK10169" OR "EMT-	-



	967" OR "EMT 967" OR "EMT967" OR "Lovenox" OR "Clexane" OR "EMT-966" OR "EMT 966" OR "EMT966"	
#7	("Dabigatran"[Mesh]) OR "Dabigatran" OR "N-((2-(((4-(aminoiminomethyl)phenyl)amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl)-N-2-pyridinyl-beta-alanine" OR "BIBR 1048" OR "Pradaxa" OR "Dabigatran Etxilate" OR "Etxilate, Dabigatran" OR "Dabigatran Etxilate Mesylate" OR "Etxilate Mesylate, Dabigatran" OR "Mesylate, Dabigatran Etxilate"	-
#8	("Fondaparinux"[Mesh]) OR "Fondaparinux" OR "Fondaparinux Sodium" OR "Quixidar" OR "Arixtra"	-
#9	("edoxaban" [Supplementary Concept]) OR "edoxaban"	-
#10	("Factor Xa Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "Factor Xa Inhibitors"	-
#11	("apixaban" [Supplementary Concept]) OR "apixaban" OR "Eliquis" OR "BMS 562247" OR "BMS562247" OR "BMS-562247"	-
#12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	301,810
#13	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,677,491
#14	#1 AND #12 AND #13	861
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND ("anticoagulant") AND ("outpatient" OR "nonhospitalized")	174

6.2 Azitromicina

P: paciente com covid-19, em tratamento ambulatorial

I: azitromicina

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.

Tabela 32. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre azitromicina.

Busca estruturada – Pubmed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus	182.707

	Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	
#2	("Azithromycin"[Mesh]) OR "Azithromycin" OR "Azythromycin" OR "Sumamed" OR "Toraseptol" OR "Vinzam" OR "CP-62993" OR "CP 62993" OR "CP62993" OR "Zithromax" OR "Azitrocin" OR "Azadose" OR "Ultrleon" OR "Zitromax" OR "Azithromycin Dihydrate" OR "Dihydrate, Azithromycin" OR "Azithromycin Monohydrate" OR "Monohydrate, Azithromycin" OR "Goxal" OR "Zentavion"	11.343
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7.677.491
#4	#1 AND #2 AND #3	397
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND ("Azithromycin") AND ("outpatient" OR "nonhospitalized")	2214

6.3 Anticorpos monoclonais (banlavinimabe + etesivimabe, casirivimabe + imdevimabe, regdanvimabe e sotrovimabe)

P: paciente com covid-19, em tratamento ambulatorial

I: banlavinimabe + etesivimabe, casirivimabe + imdevimabe, regdanvimabe e sotrovimabe

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.

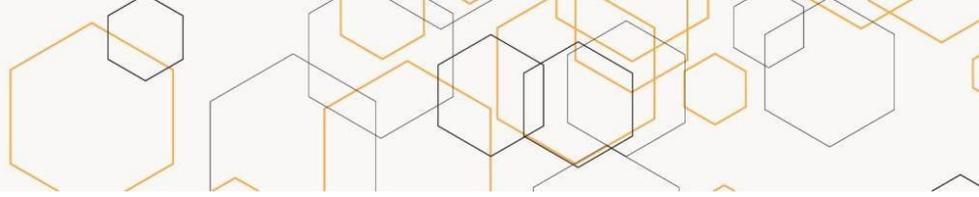
Tabela 33. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre banlanivimabe + etesevimabe.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		Hits
#1	"COVID-19"[Mesh] OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus	183,470

	Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	
#2	"bamlanivimab and etesevimab drug combination" [Supplementary Concept] OR "bamlanivimab and etesevimab drug combination" OR "bamlanivimab-etesevimab" OR "bamlanivimab and etesevimab" OR "bamlanivimab plus etesevimab" OR "bamlanivimab, etesevimab drug combination" OR "LY-COV555 and LY-CoV016" OR "LY-3819253 and LY-CoV016" OR "bamlanivimab+etesevimab"	28
#3	#1 AND #2	28
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND (bamlanivimab etesevimab)	86

Tabela 34. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre casirivimabe + indevimabe.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	"COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	182,822
#2	"casirivimab and imdevimab drug combination" [Supplementary Concept] OR "casirivimab and imdevimab drug combination" OR "casirivimab-imdevimab" OR "casirivimab plus imdevimab" OR "casirivimab, imdevimab drug combination" OR "casirivimab and imdevimab" OR "REGN-COV" OR "REGN-COV2" OR "REGN-COV-2" OR "REGN10987 and REGN10933 mixture"	67
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND	7,677,751



	(mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	
#3	#1 AND #2 AND #3	36
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND ("casirivimab and imdevimab drug combination" OR "REGN-COV2")	48

Tabela 35. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre regdanvimabe.

Busca estruturada – Pubmed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	"regdanvimab" [Supplementary Concept] OR "CT-P59" OR "CTP 59" OR "CTP59"	10
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("regdanvimab" OR "CT-P59")	4

Tabela 36. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre sotrovimabe.

Busca estruturada – Pubmed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	182,707
#2	"sotrovimab" [Supplementary Concept] OR "sotrovimab" OR "GSK-4182136" OR "GSK4182136" OR "VIR-7831" OR "VIR7831"	9
#3	#1 AND #2	9
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("sotrovimab" OR "sotrovimab" OR "GSK-4182136" OR "GSK4182136" OR "VIR-7831" OR "VIR7831")	11



6.4 Budesonida

P: paciente com covid-19, em tratamento ambulatorial

I: budesonida

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.

Tabela 37. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre budesonida.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	"COVID-19"[Mesh] OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	182,822
#2	"Budesonide"[Mesh] OR "Budesonide" OR "Budesonide, (S)-Isomer" OR "Pulmicort" OR "Rhinocort" OR "Budesonide, (R)-Isomer" OR "Horacort" OR "Inhaled corticosteroids" OR "Inhalation corticosteroids" OR "inhaled steroid" OR "Inhaled corticosteroid" OR "Beclomethasone"[Mesh] OR "Beclomethasone" OR "ciclesonide" [Supplementary Concept] OR "ciclesonide" OR "flunisolide" [Supplementary Concept] OR "flunisolide" OR "Fluticasone"[Mesh] OR "Fluticasone" OR "mometasone" OR "Triamcinolone"[Mesh] OR "triamcinolone"	34.596
#3	#1 AND #2	192
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND ("Budesonide" OR "Inhaled corticosteroids" OR "Inhalation corticosteroids")	41

6.5 Colchicina

P: paciente com covid-19, em tratamento ambulatorial

I: colchicina

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos

graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.

Tabela 38. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre colchicina.

Busca estruturada – Pubmed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	182,707
#2	("Colchicine"[Mesh]) OR "Colchicine" OR "Colchicine, (R)-Isomer" OR "Colchicine, (+)-Isomer"	22.202
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7.677,49
#4	#1 AND #2 AND #3	67
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	"colchicine"	97

6.6 Corticosteroides sistêmicos

P: paciente com covid-19, em tratamento ambulatorial

I: corticosteroides sistêmicas

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.



Tabela 39. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre corticosteroides sistêmicos.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		Hits
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	183.470
#2	"Glucocorticoids"[Mesh] OR "Glucocorticoids" OR "Glucocorticoid" OR "Glucocorticoid Effect" OR "Effect, Glucocorticoid" OR "Glucocorticoid Effects" OR "Effects, Glucocorticoid" OR "corticosteroid" OR "dexamethasone" OR "methylprednisolone" OR "hydrocortisone" OR "methylprednisolone" OR "hydrocortisone" OR "prednisolone" OR "corticosteroid therapy" OR "Cortisone acetate" OR "prednisone" OR "betamethasone"	378.922
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7.680.459
#4	#1 AND #2 AND #3	822
Busca estruturada - MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND (Glucocorticoid OR corticosteroid) AND (outpatient OR nonhospitalized)	35

6.7 Cloroquina/hidroxicloroquina

P: paciente com covid-19, em tratamento ambulatorial

I: cloroquina/hidroxicloroquina

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.



Tabela 40. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre cloroquina/hidroxicloroquina.

Busca estruturada – Pubmed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	182,707
#2	("Hydroxychloroquine"[Mesh]) OR "Hydroxychloroquine" OR "Oxychlorochin" OR "Oxychloroquine" OR "Hydroxychlorochin" OR "Plaquenil" OR "Hydroxychloroquine Sulfate" OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR ("Chloroquine"[Mesh]) OR "Chloroquine" OR "Chlorochin" OR "Chingamin" OR "Khingamin" OR "Nivaquine" OR "Chloroquine Sulfate" OR "Sulfate, Chloroquine" OR "Chloroquine Sulphate" OR "Sulphate, Chloroquine" OR "Aralen" OR "Arequin" OR "Arechine"	31,076
#3	7,636,314 (Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,677,491
#4	#1 AND #2 AND #3	1,315
#5	(Filters: from 2021/2/10 - 3000/12/12)	365
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND ("hydroxychloroquine" OR "chloroquine") AND ("outpatient" OR "nonhospitalized")	132

6.8 Ivermectina

P: paciente com covid-19, em tratamento ambulatorial

I: ivermectina

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.



Tabela 41. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre ivermectina.

Busca estruturada – Pubmed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	182,707
#2	"Ivermectin"[Mesh] OR "Ivermectin" OR "Stromectol" OR "Mectizan" OR "MK-933" OR "MK 933" OR "MK933" OR "Eqvalan" OR "Ivomec"	9.085
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,677,491
#4	#1 AND #2 AND #3	128
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND ("Ivermectin")	146

6.9 Nitazoxanida

P: paciente com covid-19, em tratamento ambulatorial

I: nitazoxanida

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.



Tabela 42. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre nitazoxanida.

Busca estruturada – Pubmed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	182,707
#2	"nitazoxanide" [Supplementary Concept] OR "nitazoxanide" OR "2-(Acetolyloxy)-N-(5-nitro-2-thiazolyl)benzamide" OR "Taenitaz" OR "Colufase" OR "Daxon" OR "Heliton" OR "NTZ" OR "Alinia" OR "Cryptaz"	1.160
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,677,491
#4	#1 AND #2 AND #3	38
Busca estruturada – MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND ("nitazoxanide") AND ("outpatient" OR "nonhospitalized")	22

6.10 Plasma convalescente

P: paciente com covid-19, em tratamento ambulatorial

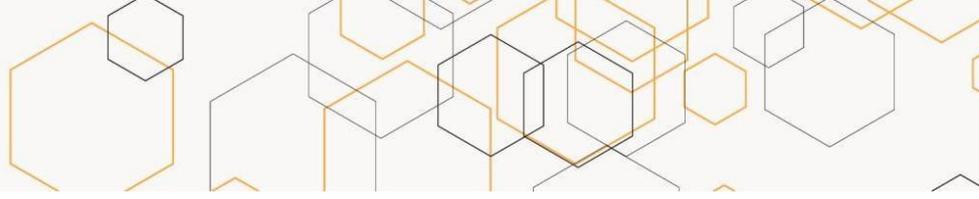
I: plasma convalescente

C: cuidados usuais

O: hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, eventos adversos, eventos adversos graves, mortalidade, admissão na UTI, ventilação mecânica.

Tabela 43. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para avaliação das evidências sobre plasma convalescente.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 11 de outubro de 2021)		Hits
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	182.822
#2	"COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "COVID19 serum therapy" OR "coronavirus disease-19 serotherapy" OR "COVID19 serotherapy" OR "coronavirus disease 2019 serotherapy" OR "COVID-19 serum therapy" OR "COVID-19 convalescent serum treatment" OR "SARS-CoV-2 convalescent sera treatment" OR "SARS-CoV-2 convalescent serum treatment" OR "Covid-19 convalescent sera treatment" OR "convalescent serum treatment for Covid-19" OR "COVID-19 hyperimmune globulin therapy" OR "COVID19 hyperimmune globulin therapy" OR "hyperimmune globulin therapy for COVID-19" OR "COVID-19 convalescent plasma treatment" OR "convalescent plasma treatment for Covid-19" OR "SARS-CoV-2 convalescent plasma treatment" OR "convalescent plasma"	1.714
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebo[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,677,751
#4	#1 AND #2 AND #3	632
Busca estruturada - MedRxiv (data de realização da busca: 13 de outubro de 2021)		
#1	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND ("convalescent plasma") AND ("outpatient" OR "nonhospitalized")	258



7. ASPECTOS LEVANTADOS PELO PLENÁRIO DA CONITEC (APRECIÇÃO INICIAL)

No dia 21 de outubro de 2021, o documento foi apresentado ao Plenário da Conitec. A seguir estão descritos os principais tópicos que foram abordados na discussão e relacionados com o conteúdo técnico do documento.

Diretrizes internacionais

Os membros do Plenário questionaram o motivo de não terem sido contempladas diretrizes de países continentais como o Brasil, por exemplo, Índia e China. Apesar de alguns países apresentarem características semelhantes ao Brasil, estes nem sempre possuem programas de diretrizes consolidadas e, usualmente, a Conitec não as considera em seu processo de avaliação de tecnologias em saúde. Além disso, as diretrizes identificadas por meio do RECMAP Covid-19 atingiram saturação quanto ao conteúdo e direção das recomendações.

Em relação às diretrizes chinesas, o principal órgão responsável por recomendações em covid-19 (*Chinese Center for Disease Control*) não possui recomendações recentes disponíveis avaliando o tratamento desta doença⁶¹.

Foram encontradas as seguintes recomendações nas diretrizes indianas, desenvolvidas em colaboração com *Clinical Infectious Diseases Society* (CIDS) na Índia, Centro Prof BV Moses (BVMC), unidade de epidemiologia clínica do *Christian Medical College* (CMC) Vellore e *Cochrane Infectious Diseases Group* (CIDG)⁶²:

- Anticoagulação: não recomenda o uso de anticoagulação em pacientes com covid-19 que não requerem hospitalização.
- Azitromicina: recomendação contra o uso de azitromicina para covid-19 em todas as categorias de severidade da doença (recomendação forte);
- Casirivimabe+indevimabe: recomenda não utilizar em pacientes com covid-19 leve e que não tenham fatores de risco para progressão da doença (recomendação forte); sugere que pode ser utilizado em pacientes com covid-19 leve, dentro de 10 dias do início dos sintomas, na presença de um ou mais fatores de risco para a progressão da doença (> 50 anos, IMC > 30, doença cardiovascular, hipertensão, asma, doença pulmonar crônica, doença metabólica crônica, diabetes, doença renal crônica) (recomendação condicional); recomenda não utilizar casirivimabe+indevimabe em pacientes assintomáticos (recomendação forte);

- Colchicina: para pacientes com covid-19, e com infecção não severa, em tratamento ambulatorial, reportam que não há evidências suficientes para realizar recomendações no cenário ambulatorial;
- Corticoides inalatórios: recomendam o uso de budesonida em pacientes com covid-19 leve ou moderada sem hipóxia que se sentirem indispostos por mais de 3 dias e em risco para desenvolvimento de doença grave (idade avançada, comorbidades, entre outros) (recomendação condicional);
- Corticoides sistêmicos: recomenda não utilizar corticoides sistêmicos em pacientes com covid-19 leve ou moderada (recomendação forte);
- Ivermectina: recomenda não utilizar ivermectina para o tratamento de pacientes com qualquer grau de covid-19 (recomendação condicional).

As informações supracitadas foram apresentadas ao grupo elaborador; os participantes julgaram que as recomendações não apresentam impacto para modificar o teor do documento. O grupo elaborador julgou que a probabilidade de identificar informações relevantes a partir de diretrizes adicionais é muito baixa, não sendo necessário para o processo.

Reanálise das evidências sobre cloroquina, hidroxicloroquina combinadas ou não com azitromicina

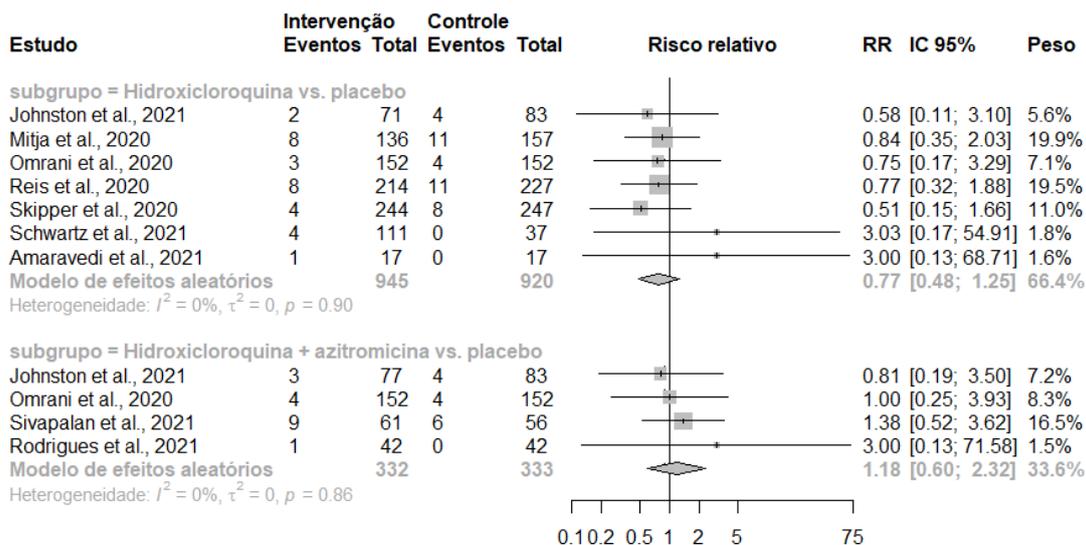
As evidências relacionadas ao uso de cloroquina/hidroxicloroquina em associação ou não ao uso de azitromicina foram revisadas. Um membro do Plenário relatou a presença de um equívoco na extração de dados (2 números invertidos) para um estudo no desfecho de hospitalizações e, após revisão, os dados foram corrigidos e a análise foi refeita. Os novos resultados da metanálise para o desfecho de hospitalização podem ser observados na Figura 34 (hidroxicloroquina vs placebo, RR 0,77, IC 95% 0,48 a 1,25; hidroxicloroquina + azitromicina vs placebo, RR 1,18, IC 95% 0,60 a 2,32), onde é possível notar que as estatísticas pontuais e os intervalos de confiança se modificaram um pouco, ainda sem significância estatística (resultados prévios: hidroxicloroquina vs placebo, RR 0,93, IC 95% 0,58 a 1,51; hidroxicloroquina + azitromicina vs placebo, RR 1,18, IC 95% 0,60 a 2,32).

Além disso, a extração dos dados foi revisada de forma independente e pequenas alterações foram realizadas, assim como notas de rodapé foram incluídas nas tabelas de perfil



de evidências para maior clarificação. As alterações realizadas não acarretaram mudanças na recomendação. Caso qualquer erro material seja identificado no processo de consulta pública, novas análises serão realizadas e discutidas com o grupo elaborador.

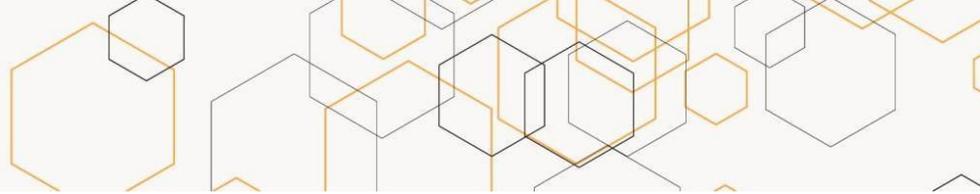
Figura 34. Metanálise avaliando o desfecho hospitalização de acordo com o subgrupo de pacientes em tratamento ambulatorial que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo, após a correção dos dados do estudo Mitja et al. 2020. [gráfico atualizado após as solicitações do Plenário realizadas no dia 21 de outubro de 2021]



Além disso, foi acrescentada análise considerando todos os estudos que avaliaram o uso de CQ/HCQ associada ou não à azitromicina. Em conversa com os especialistas, foi sugerido que esta deveria ser considerada a análise principal, visto que a pergunta PICO prevista não diferenciava o uso ou não de azitromicina como co-intervenção. Conseqüentemente, novos gráficos de floresta e tabelas de perfis de evidência foram acrescentados na seção 5.7.

Um membro do Plenário questionou a inclusão do estudo de Sivapalan et al. (2021) entre as referências relacionadas com tratamento ambulatorial da covid-19, com base na sua interpretação de que o estudo teria sido realizado em pacientes que estariam hospitalizados e com covid-19. Porém, o estudo incluiu pacientes que ficaram hospitalizados por menos de 48 horas (sem fazer uso de UTI) e que receberam alta dentro deste período com indicação para realizar o seu tratamento para covid-19 fora do hospital (em casa ou em ambulatório). Desta forma, o grupo elaborador concluiu que o estudo deve constar na análise, pois se refere à população de interesse.

Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade, retirando o estudo Sivapalan et al. (2021) das referências relacionadas com tratamento ambulatorial da covid-19, para que fosse possível aos painelistas que verificassem o impacto do mesmo nos resultados das



evidências para os desfechos mortalidade, hospitalização, necessidade de ventilação mecânica, eventos adversos, eventos adversos graves e prolongamento do intervalo QT (Figura 35,

Figura 36,

Figura 37, Figura 38,

Figura 39 e Figura 40). É possível observar que, mesmo com o ajuste dos dados e retirada do estudo em questão, a síntese das evidências corroborou com os achados discutidos anteriormente e seguiu sem apresentar diferença estatística na comparação entre o uso de hidroxicloroquina isolada ou hidroxicloroquina em associação à azitromicina vs placebo.

Figura 35: Análise de sensibilidade desconsiderando o estudo de Sivapalan et al. 2021 para o desfecho mortalidade.

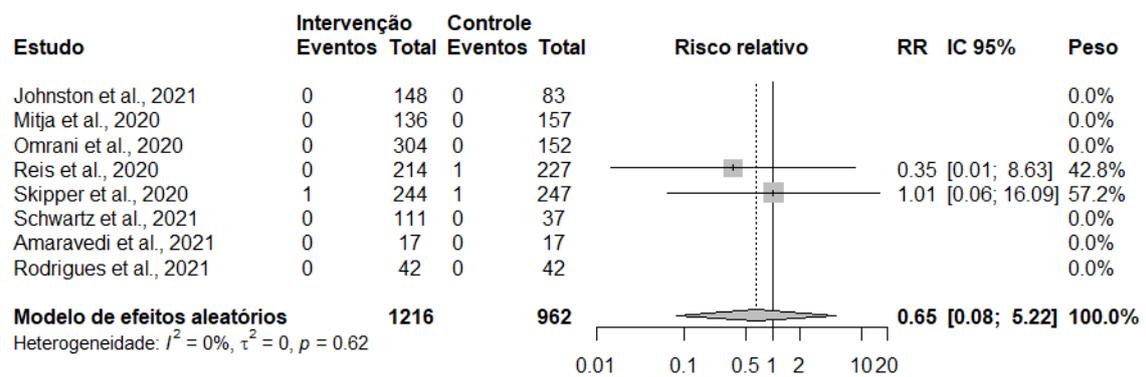


Figura 36: Análise de sensibilidade desconsiderando o estudo de Sivapalan et al. 2021 para o desfecho hospitalização.

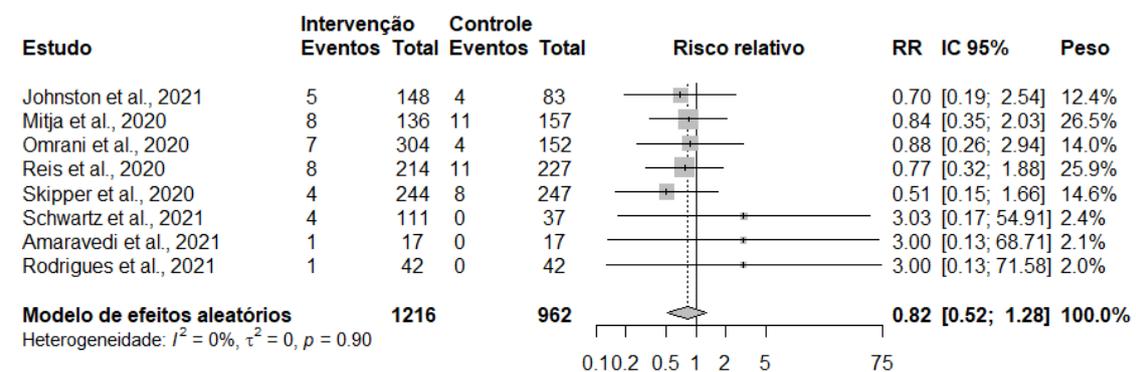




Figura 37: Análise de sensibilidade desconsiderando o estudo de Sivapalan et al. 2021 para o desfecho necessidade de ventilação mecânica.

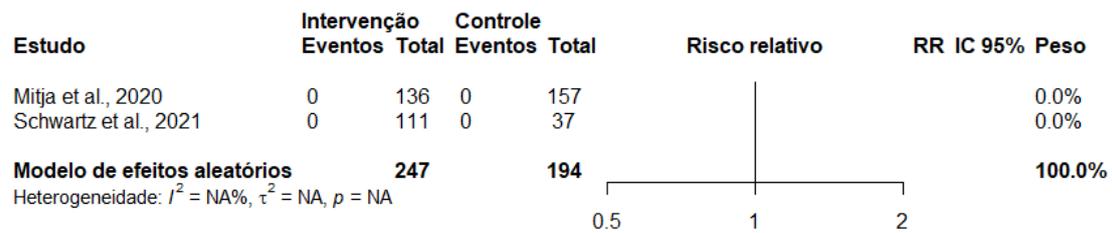


Figura 38: Análise de sensibilidade desconsiderando o estudo de Sivapalan et al. 2021 para o desfecho eventos adversos.

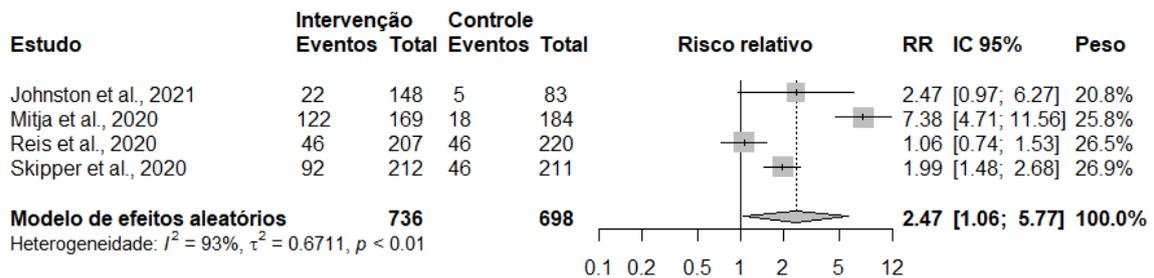


Figura 39: Análise de sensibilidade desconsiderando o estudo de Sivapalan et al. 2021 para o desfecho eventos adversos graves.

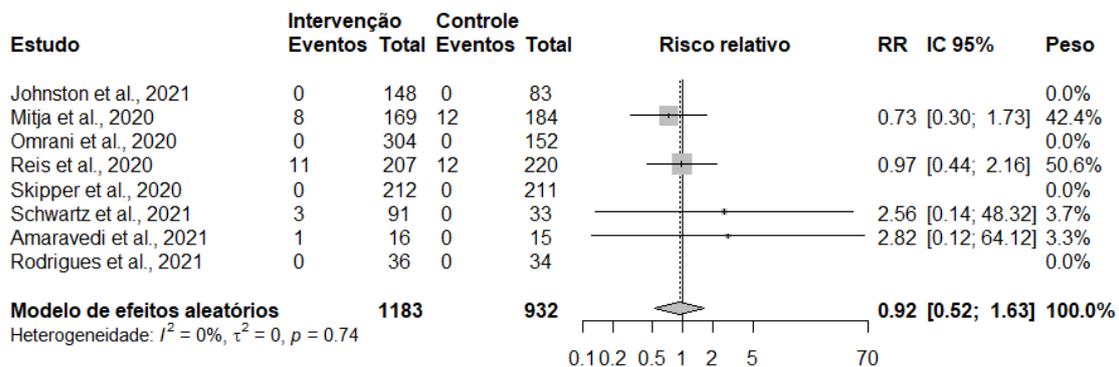
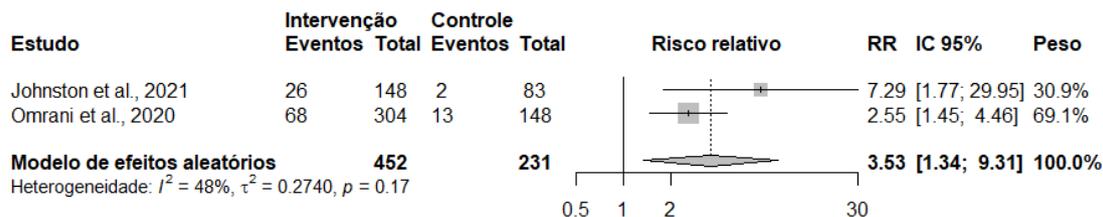


Figura 40: Análise de sensibilidade desconsiderando o estudo de Sivapalan et al. 2021 para o



desfecho prolongamento do intervalo QT.



O grupo elaborador entendeu que as informações supracitadas não modificam o caráter da recomendação, baseado nos seguintes argumentos: a) os dados permanecem não significativos; b) nenhum dos estudos mostrou individualmente resultado positivo; c) nenhum desfecho de eficácia avaliado obteve diferença, incluindo tempo até a melhora, que em tese possuiria maior sensibilidade para a questão; d) há consistência nos resultados quando vistos com ou sem associação de azitromicina; e) há maior risco de eventos adversos. Outros argumentos complementares, de menor importância na decisão, foram: a HCQ não se mostrou efetiva em outras populações, como pacientes hospitalizados e, todas as diretrizes avaliadas realizaram recomendação semelhante.

Textos que se referiam à realização de pesquisas relacionadas com as tecnologias

O texto das Diretrizes elaboradas para algumas das tecnologias se referia a recomendações de que fossem realizadas novas pesquisas/estudos sobre as respectivas tecnologias. O Plenário solicitou a retirada destes apontamentos do texto, pois não seria objetivo das Diretrizes versar sobre esse assunto. Todas as frases relacionadas com o tema foram excluídas do texto.

Sobre medicamentos *off-label* (sem indicação para covid-19 aprovada em bula)

O grupo elaborador entendeu que é importante manter recomendações relacionadas a medicamentos sem indicação para covid-19 aprovada em bula, uma vez que: a) nenhum desses medicamentos estão sendo recomendados, assim, não há nenhuma contradição do ponto de vista regulatório sanitário; b) esses medicamentos constavam em outros documentos emitidos pelo próprio Ministério da Saúde, c) esses medicamentos são frutos de constantes discussões e variabilidade da prática clínica, sendo importante a sua inclusão no documento com o objetivo de orientar os profissionais brasileiros para boas práticas clínicas. Importante salientar que, apesar de serem medicamentos *off-label*, isso não impactou na decisão de não-recomendação



realizada pelos painelistas.

Sobre a metodologia utilizada

Os membros do Plenário solicitaram maiores esclarecimentos sobre a metodologia utilizada. Adicionalmente ao que já foi descrito nos métodos destas Diretrizes, seguem algumas considerações.

Esse documento seguiu o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomando por base a adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais por estudos primários e novas recomendações sempre que necessário.

A abordagem *Adolopment* foi introduzida pelo *GRADE Working Group* em 2017 e estabelece uma maneira de desenvolver diretrizes baseadas em evidências de alta qualidade, permitindo a adoção, adaptação e/ou a elaboração de novo. O *GRADE Adolopment* foi desenvolvido e testado a partir da aplicação de suas etapas na elaboração de 22 diretrizes clínicas, como parte de um programa nacional de desenvolvimento de diretrizes da autoridade de saúde da Arábia Saudita em colaboração com o *McMaster GRADE Center*⁶³.

As etapas da metodologia consistem em: 1) priorização dos tópicos das diretrizes a serem adaptadas e identificação de diretrizes robustas existentes ou de síntese de evidências de interesse; 2) avaliação das tabelas GRADE EtD originais e elaboração de uma nova tabela para cada recomendação da diretriz; 3) decisão sobre adoção, adaptação e/ou elaboração de novas recomendações com base no grau de modificação das recomendações originais.

Dessa maneira, esta metodologia permite que novas diretrizes sejam desenvolvidas de forma mais rápida e eficiente, considerando diretrizes já disponíveis de fontes confiáveis, como as da OMS, além de permitir adaptações de acordo com o contexto ou desenvolvimento de novas recomendações. O *GRADE Adolopment* tem sido usado para desenvolver diretrizes sobre vários temas em diferentes países como África do Sul, Reino Unido, México, entre outros⁶⁴⁻⁶⁷. Também, foi recomendado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)⁶⁸ como uma ferramenta para fortalecer programas nacionais de diretrizes baseadas em evidências.

Sobre a força da recomendação

Os membros do Plenário solicitaram maiores esclarecimentos sobre a recomendação contra o uso das tecnologias consideradas nessas Diretrizes. Adicionalmente ao que já foi descrito nos métodos, seguem considerações adicionais.

A força da recomendação expressa a ênfase na importância de adotar uma determinada

conduta (ou rejeitar a conduta, dependendo da direção da recomendação). De acordo com o método GRADE, as recomendações de diretrizes podem ser classificadas como fracas (também chamadas de condicionais) ou fortes e a favor ou contra a intervenção. Uma recomendação forte significa uma conduta que, salvo exceções, deve ser seguida; uma recomendação condicional é uma sugestão de conduta que deve ser seguida como rotina, mas a conduta oposta é justificável.

De acordo com o método GRADE, os fatores determinantes da força e da direção da recomendação são: importância do problema, magnitude dos efeitos desejáveis e indesejáveis (e o balanço entre esses efeitos), certeza da evidência, recursos necessários, valores e preferências dos pacientes, impactos em equidade, aceitabilidade da intervenção e viabilidade de implementação. Dessa maneira, os painelistas analisam todos esses domínios e decidem se as recomendações podem e devem ser implementadas.

Para as presentes Diretrizes, o grupo elaborador apresentou aos painelistas as evidências relacionadas aos domínios para embasar o julgamento e a tomada de decisões (tabelas EtDs). Após a apresentação, os painelistas formularam suas recomendações, não recomendando as tecnologias.

Uma recomendação em saúde é importante para informar aos gestores, pacientes e profissionais da saúde sobre a melhor forma de cuidado à população. Recomendações contra o uso de tecnologias em saúde são válidas para redirecionar o cuidado dos pacientes, evitando a utilização de estratégias ineficazes ou que apresentam benefícios incertos. Além disso, evita-se procedimentos e intervenções desnecessárias e que podem levar ao dano, além de otimizar o uso de recursos. Esses conceitos vão ao encontro de iniciativas como *Choosing Wisely*, o qual avalia o que é necessário ou não para proporcionar um cuidado mais seguro e eficaz ao paciente⁶⁹.



8. REFERÊNCIAS

1. Akl EA, Morgan RL, Rooney AA, et al. Developing trustworthy recommendations as part of an urgent response (1-2 weeks): a GRADE concept paper. *Journal of clinical epidemiology* 2021;129:1-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.09.037 [published Online First: 2020/10/04]
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *Journal of clinical epidemiology* 2017;81:101-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009 [published Online First: 2016/10/08]
3. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation 2021 [Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/> accessed setembro de 2021.
4. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology* 2018;93:36-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.005 [published Online First: 2017/10/21]
5. 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. *Journal of clinical epidemiology* 2021;135:182-86. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.034 [published Online First: 2021/04/10]
6. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmap.org> accessed 10 de julho de 2021 2021.
7. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ quality & safety* 2011;20(3):228-36. doi: 10.1136/bmjqs.2010.043257 [published Online First: 2011/01/07]
8. GIN Working Groups 2021 [Available from: <https://g-i-n.net/get-involved/working-groups/> accessed setembro de 2021.
9. Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada M, et al. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC family practice* 2013;14:36. doi: 10.1186/1471-2296-14-36 [published Online First: 2013/03/20]
10. Okely AD, Ghersi D, Hesketh KD, et al. A collaborative approach to adopting/adapting guidelines - The Australian 24-Hour Movement Guidelines for the early years (Birth to 5 years): an integration of physical activity, sedentary behavior, and sleep. *BMC public health* 2017;17(Suppl 5):869. doi: 10.1186/s12889-017-4867-6 [published Online First: 2017/12/09]
11. Coronado-Zarco R, Olascoaga-Gómez de León A, Faba-Beaumont MG. Adaptation of clinical practice guidelines for osteoporosis in a Mexican context. Experience using methodologies ADAPTE, GRADE-ADOLPMENT, and RAND/UCLA. *Journal of clinical epidemiology* 2021;131:30-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.10.022 [published Online First: 2020/11/09]
12. Tavender E, Ballard DW, Wilson A, et al. Review article: Developing the Australian and New Zealand Guideline for Mild to Moderate Head Injuries in Children: An adoption/adaption approach. *Emergency medicine Australasia : EMA* 2021;33(2):195-201. doi: 10.1111/1742-6723.13716 [published Online First: 2021/02/03]
13. Neumann I, Izcovich A, Alexander KE, et al. Methodology for adaptation of the ASH Guidelines for Management of Venous Thromboembolism for the Latin American context. *Blood Adv* 2021;5(15):3047-52. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004268 [published Online First: 2021/08/11]

14. Arayssi T, Harfouche M, Darzi A, et al. Recommendations for the management of rheumatoid arthritis in the Eastern Mediterranean region: an adoption of the 2015 American College of Rheumatology guidelines. *Clinical rheumatology* 2018;37(11):2947-59. doi: 10.1007/s10067-018-4245-5 [published Online First: 2018/08/12]
15. 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 setembro de 2021 2021.
16. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thrombosis and haemostasis* 2021;121(7):944-54. doi: 10.1055/a-1414-5216 [published Online First: 2021/03/08]
17. Ananworanich J, Mogg R, Dunne MW, et al. Randomized study of rivaroxaban vs. placebo on disease progression and symptoms resolution in high-risk adults with mild COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021 doi: 10.1093/cid/ciab813 [published Online First: 2021/09/16]
18. Janssen Research & Development, LLC. A Study of Rivaroxaban to Reduce the Risk of Major Venous and Arterial Thrombotic Events, Hospitalization and Death in Medically Ill Outpatients With Acute, Symptomatic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection (PREVENT-HD) NCT04508023 2021 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508023?term=NCT04508023&draw=2&rank=1> accessed setembro de 2021.
19. Frank C Sciruba, University of Pittsburgh. COVID-19 Positive Outpatient Thrombosis Prevention in Adults Aged 40-80. NCT04498273 2021 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04498273?term=ACTIV-4&draw=2setembro> de 2021.
20. Brazilian Clinical Research Institute. Apixaban for ProphyLaxis of thromboembolic Outcomes in COVID-19 (APOLLO). NCT04746339 2021 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746339> accessed setembro de 2021.
21. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980
22. Hinks TSC, Cureton L, Knight R, et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2021 doi: 10.1016/s2213-2600(21)00263-0 [published Online First: 2021/07/13]
23. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;326(6):490-98. doi: 10.1001/jama.2021.11517 [published Online First: 2021/07/17]
24. Alaa R, Asmaa N, Mohammed HH, et al. Therapeutic efficacy of macrolides in management of patients with mild COVID-19. *Research Square* 2021 doi: 10.21203/rs.3.rs-181996/v1
25. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine* 2020;29:100645. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100645 [published Online First: 2020/12/01]
26. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10279):1063-74. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00461-x [published Online First: 2021/03/08]
27. Johnston C, Brown ER, Stewart J, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021;33:100773. doi:

- 10.1016/j.eclinm.2021.100773 [published Online First: 2021/03/09]
28. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021 doi: 10.1056/NEJMoa2102685 [published Online First: 2021/07/15]
29. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021 doi: 10.1056/NEJMoa2108163 [published Online First: 2021/09/30]
30. Kim JY, Jang YR, Hong JH, et al. Safety, Virologic Efficacy, and Pharmacokinetics of CT-P59, a Neutralizing Monoclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Protein: Two Randomized, Placebo-Controlled, Phase I Studies in Healthy Individuals and Patients With Mild SARS-CoV-2 Infection. *Clin Ther* 2021 doi: 10.1016/j.clinthera.2021.08.009 [published Online First: 2021/09/24]
31. Eom JS, Ison M, Streinu-Cercel A, et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Research Square* 2021 doi: 10.21203/rs.3.rs-296518/v1
32. Celltrion announces positive top-line results from global Phase III trial of regdanvimab (CT-P59), an anti-COVID-19 monoclonal antibody treatment 2021 [Available from: https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=498&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=]
33. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *medRxiv* 2021:2021.05.27.21257096. doi: 10.1101/2021.05.27.21257096
34. Weissman D, Alameh MG, de Silva T, et al. D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. *Cell host & microbe* 2021;29(1):23-31.e4. doi: 10.1016/j.chom.2020.11.012 [published Online First: 2020/12/12]
35. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021;596(7871):276-80. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9
36. Luo XH, Zhu Y, Mao J, et al. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scandinavian journal of immunology* 2021;93(3):e12989. doi: 10.1111/sji.12989 [published Online First: 2020/10/29]
37. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2021;9(7):763-72. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00160-0 [published Online First: 2021/04/13]
38. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;398(10303):843-55. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01744-x [published Online First: 2021/08/14]
39. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2021;9(8):924-32. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00222-8 [published Online First: 2021/05/31]
40. Group PTC, Dorward J, Yu L-M, et al. Colchicine for COVID-19 in adults in the community (PRINCIPLE): a randomised, controlled, adaptive platform trial. *medRxiv* 2021:2021.09.20.21263828. doi: 10.1101/2021.09.20.21263828
41. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1009
42. Reis G, Moreira Silva EAdS, Medeiros Silva DC, et al. Effect of Early Treatment With

- Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2021;4(4):e216468-e68. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468
43. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2020;173(8):623-31. doi: 10.7326/m20-4207 [published Online First: 2020/07/17]
 44. Schwartz I, Boesen ME, Cerchiaro G, et al. Assessing the efficacy and safety of hydroxychloroquine as outpatient treatment of COVID-19: a randomized controlled trial. *CMAJ Open* 2021;9(2):E693-E702. doi: 10.9778/cmajo.20210069
 45. Sivapalan P, Suppli Ulrik C, Sophie Lapperre T, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with confirmed COVID-19-a randomised double-blinded placebo-controlled trial. *The European respiratory journal* 2021 doi: 10.1183/13993003.00752-2021 [published Online First: 2021/06/05]
 46. Rodrigues C, Freitas-Santos RS, Levi JE, et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin early treatment of mild COVID-19 in outpatient setting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial evaluating viral clearance. *International journal of antimicrobial agents* 2021:106428. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106428 [published Online First: 2021/08/29]
 47. Amaravadi RK, Giles L, Carberry M, et al. Hydroxychloroquine for SARS-CoV-2 positive patients quarantined at home: The first interim analysis of a remotely conducted randomized clinical trial. *medRxiv* 2021:2021.02.22.21252228. doi: 10.1101/2021.02.22.21252228
 48. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020;21(1):965. doi: 10.1186/s13063-020-04813-1 [published Online First: 2020/11/26]
 49. 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* 2021;14(2):11-18. doi: 10.3329/imcjms.v14i2.52826
 50. López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;325(14):1426-35. doi: 10.1001/jama.2021.3071 [published Online First: 2021/03/05]
 51. Chahla RE, Medina Ruiz L, Mena T, et al. IVERMECTIN REPROPOSING FOR COVID-19 TREATMENT OUTPATIENTS IN MILD STAGE IN PRIMARY HEALTH CARE CENTERS. *medRxiv* 2021:2021.03.29.21254554. doi: 10.1101/2021.03.29.21254554
 52. 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]
 53. Biber A, Mandelboim M, Harmelin G, et al. Favorable outcome on viral load and culture viability using Ivermectin in early treatment of non-hospitalized patients with mild COVID-19 – A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *medRxiv* 2021:2021.05.31.21258081. doi: 10.1101/2021.05.31.21258081
 54. Chachar A, Khan K, Asif M, et al. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *International Journal of Sciences* 2020;9
 55. Silva M, Espejo A, L Pereyra M, et al. Efficacy of Nitazoxanide in reducing the viral load in COVID-19 patients. Randomized, placebo-controlled, single-blinded, parallel group, pilot study. *medRxiv* 2021:2021.03.03.21252509. doi: 10.1101/2021.03.03.21252509
 56. Rossignol J-F, Bardin MC, Oaks JB, et al. Early treatment with nitazoxanide prevents

- worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization. *medRxiv* 2021:2021.04.19.21255441. doi: 10.1101/2021.04.19.21255441
57. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, et al. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *The European respiratory journal* 2021;58(1) doi: 10.1183/13993003.03725-2020 [published Online First: 2020/12/29]
58. Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, et al. Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. *BMJ open respiratory research* 2021;8(1) doi: 10.1136/bmjresp-2021-001017 [published Online First: 2021/08/12]
59. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021 doi: 10.1056/NEJMoa2103784 [published Online First: 2021/08/19]
60. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *The New England journal of medicine* 2021;384(7):610-18. doi: 10.1056/NEJMoa2033700 [published Online First: 2021/01/07]
61. Covid-19. Chinese Center for Disease Control and Prevention (China CDC). [Available from: <https://www.chinacdc.cn/en/COVID19/> accessed 26 de outubro de 2021].
62. Covid Guidelines India [Available from: <https://indiacovidguidelines.org/> accessed 22 de outubro de 2021].
63. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, 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.
64. Coronado-Zarco R, Olascoaga-Gómez de León A, Faba-Beaumont MG. Adaptation of clinical practice guidelines for osteoporosis in a Mexican context. Experience using methodologies ADAPTE, GRADE-ADOLOPMENT, and RAND/UCLA. *J Clin Epidemiol.* 2021 Mar;131:30-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.10.022.
65. Draper CE, Tomaz SA, Biersteker L, Cook CJ, Couper J, de Milander M, Flynn K, Giese S, Krog S, Lambert EV, Liebenberg T, Mendoza C, Nunes T, Pienaar A, Porieschi A, Rae DE, Rahbeeni N, Reilly JJ, Reynolds L, Samuels ML, Siljeur R, Urion J, van Wyk M, Okely AD. The South African 24-Hour Movement Guidelines for Birth to 5 Years: An Integration of Physical Activity, Sitting Behavior, Screen Time, and Sleep. *J Phys Act Health.* 2020 Jan 1;17(1):109-119. doi: 10.1123/jpah.2019-0187
66. Reilly JJ, Hughes AR, Janssen X, Hesketh KR, Livingstone S, Hill C, Kipping R, Draper CE, Okely AD, Martin A. GRADE-ADOLOPMENT Process to Develop 24-Hour Movement Behavior Recommendations and Physical Activity Guidelines for the Under 5s in the United Kingdom, 2019. *J Phys Act Health.* 2020 Jan 1;17(1):101-108. doi: 10.1123/jpah.2019-0139.
67. Arayssi T, Harfouche M, Darzi A, Al Emadi S, Al Naqbi K, Badsha H, Al Balushi F, Dib C, Elzorkany B, Halabi H, Hammoudeh M, Hazer W, Masri B, Merashli M, Omair M, Salloum N, Uthman I, Zahirovic S, Ziade N, Bannuru RR, McAlindon T, Nomier MA, Singh JA, Christensen R,

Tugwell P, Schünemann H, Akl EA. Recommendations for the management of rheumatoid arthritis in the Eastern Mediterranean region: an adoption of the 2015 American College of Rheumatology guidelines. *Clin Rheumatol*. 2018 Nov;37(11):2947-2959. doi: 10.1007/s10067-018-4245-5. Epub 2018 Aug 10.

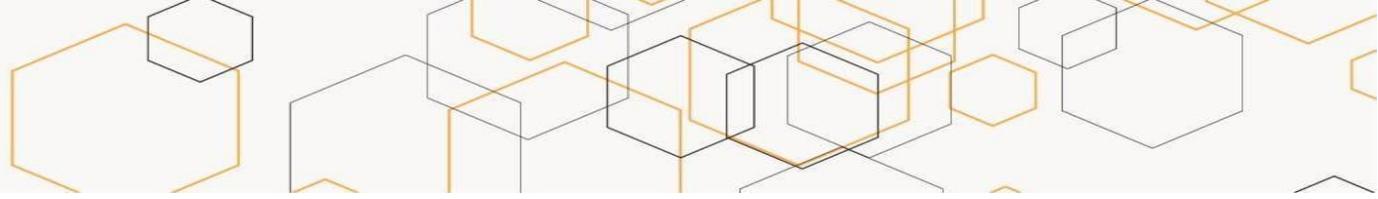
68. Pan American Health Organization. Guideline for Strengthening National Programs of Evidence-Informed Guides. A tool for the adaptation and implementation of guidelines in the Americas. Washington, DC: PAHO; 2018. <https://doi.org/10.37774/9789275320167>

69. Choosing Wisely International. [Available from: <https://www.choosingwisely.com.br/c%C3%B3pia-diretrizes> accessed 28 de outubro de 2021]

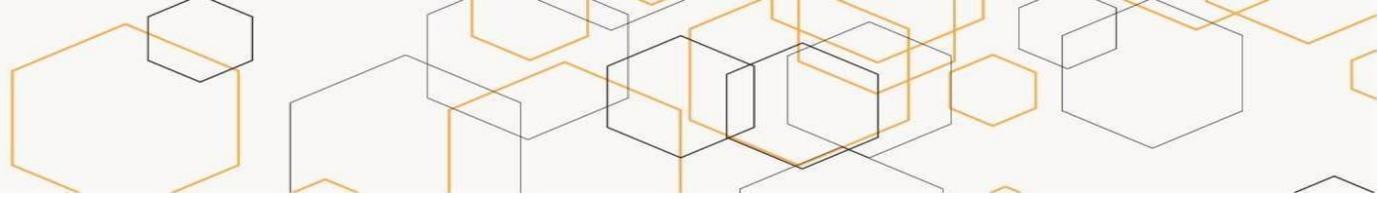
Anexo I - VARIANTES EMERGENTES DO SARS-COV-2.

Tabela 44. Variantes emergentes do SARS-CoV-2.

Variant (WHO label/ Pango lineage)	Location/ Year of Origin	Clinical effects			
		Treatment efficacy (in vitro)**	Vaccine effectiveness against selected variant* (by vaccine platform)		
			mRNA	Viral vector	Nanoparticle/subunit
Alpha B.1.1.7	U.K. 2020	Bamlanivimab + etesevimab: Retains neutralization efficacy (FDA EUA) REGEN-COV (casirivimab + imdevimab): Retains neutralization efficacy (FDA EUA) Sotrovimab: Retains neutralization efficacy (FDA EUA) Convalescent sera: Retains neutralization efficacy (Planas, March 2021)	Pfizer-BioNTech vaccine: Preserved effectiveness against infection and severe COVID-19 in the U.K. (Hall, May 2021), Israel (Haas, May 2021), Qatar (Abu-Raddad, May 2021) and Canada (Nasreen, July 2021 - <i>preprint</i>) Moderna vaccine: Preserved effectiveness against infection and severe COVID-19 in Canada (Nasreen, July 2021 - <i>preprint</i>)	Oxford-AstraZeneca vaccine: Slightly reduced effectiveness against infection but preserved effectiveness against severe COVID-19 in the U.K. (Emary, April 2021) and Canada (Nasreen, July 2021 - <i>preprint</i>)	Novavax vaccine: Preserved effectiveness against infection and severe COVID-19 in the U.K. (Heath, June 2021)
Beta B.1.351	South Africa 2020	Bamlanivimab + etesevimab: Markedly reduced efficacy (FDA EUA; Chen, June 2021) REGEN-COV (casirivimab + imdevimab):	Pfizer-BioNTech vaccine: Slightly reduced effectiveness against infection but preserved effectiveness against severe COVID-19 in	Oxford-AstraZeneca vaccine: No effectiveness against infection in South Africa (Madhi, May 2021) Reduced effectiveness against infection but preserved	Novavax vaccine: Reduced effectiveness against infection (Shinde, May 2021)



		<p>Retains neutralization efficacy (FDA EUA; Wang, March 2021)</p> <p>Markedly reduced neutralization with casirivimab alone</p> <p>Sotrovimab: Retains neutralization efficacy (FDA EUA)</p> <p>Convalescent sera: Moderately reduced neutralization (Planas, March 2021)</p>	<p>Qatar (Abu-Raddad, May 2021)</p> <p>Moderna vaccine: Slightly reduced effectiveness against infection but preserved effectiveness against severe COVID-19 in Canada (Nasreen, July 2021 - <i>preprint</i>)</p>	<p>effectiveness against severe COVID-19 in Canada (Nasreen, July 2021 - <i>preprint</i>)</p> <p>Johnson & Johnson vaccine: Reduced effectiveness against infection but preserved effectiveness against severe COVID-19 in South Africa (Sadoff, May 2021)</p>	
Gamma P.1	Brazil 2020	<p>Bamlanivimab + etesevimab: Markedly reduced neutralization (FDA EUA)</p> <p>REGEN-COV (casirivimab + imdevimab): Retains neutralization efficacy (FDA EUA)</p> <p>Sotrovimab: Retains neutralization efficacy (FDA EUA)</p> <p>Convalescent sera: Moderately reduced neutralization (Wang, June 2021)</p>	<p>No data (Presumed to be similar to Beta variant based on relevant mutations)</p>	<p>No data (Presumed to be similar to Beta variant based on relevant mutations)</p>	<p>No data (Presumed to be similar to Beta variant based on relevant mutations)</p>
Delta B.1.617.2	India 2020	<p>Bamlanivimab + etesevimab: Retains neutralization efficacy (FDA EUA)</p>	<p>Pfizer-BioNTech vaccine: Slightly reduced effectiveness against infection but preserved</p>	<p>Oxford-AstraZeneca vaccine: Slightly reduced effectiveness against infection but preserved</p>	<p>No data</p>



		<p>Bamlanivimab alone ineffective</p> <p>REGEN-COV (casirivimab + imdevimab): Retains neutralization efficacy (FDA EUA; Planas, July 2021)</p> <p>Sotrovimab: Retains neutralization efficacy (FDA EUA)</p> <p>Convalescent sera: Potential moderately reduced neutralization (Planas, March 2021)</p>	<p>effectiveness*** against severe COVID-19 after 2 doses in the U.K. (Bernal, May 2021 - <i>preprint</i>; Stowe May 2021 - <i>preprint</i>), Scotland (Sheikh, June 2021) and Canada (Nasreen, July 2021 - <i>preprint</i>)</p> <p>Moderna vaccine: Slightly reduced effectiveness against infection but preserved effectiveness against severe COVID-19 in Canada (Nasreen, July 2021 - <i>preprint</i>)</p>	<p>effectiveness*** against severe COVID-19 after 2 doses in the U.K. (Bernal, July 2021), Stowe, May 2021 - <i>preprint</i>), Scotland (Sheikh, June 2021) and Canada (Nasreen, July 2021 - <i>preprint</i>)</p>	
--	--	--	--	--	--

*As compared with vaccine efficacy/effectiveness against wildtype or D614G variant SARS-CoV-2.

The susceptibility results refer, as a default, to in vitro testing of sotrovimab against both pseudotyped virus-like particles and authentic SARS-CoV-2 virus. Where results are discordant, both pseudotyped and authentic virus susceptibility is presented. Where only one type of virus was tested, it was in all cases pseudotyped virus. In the case of the Delta variant, binding of the monoclonal antibodies to variant strain was tested with the S-Fuse binding assay. **The extent of correlation of neutralizing activity in in vitro cell culture experiments with clinical outcomes is as yet unknown.

*** As compared with vaccine efficacy/effectiveness against Alpha/B.1.1.7 variant

