

SUPERVISÃO

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Erica Tatiane da Silva - PEPTS/Fiocruz Brasília
Mariá Gonçalves Pereira da Silva - PEPTS/Fiocruz Brasília
Milene Rangel da Costa - NECTES/Faculdade de Farmácia/UFRJ
Túlio Eduardo Nogueira - PEPTS/Fiocruz Brasília

REVISÃO INTERNA

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde
Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde
Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - Ministério da Saúde

REVISÃO EXTERNA

Marisa Santos - Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC)

PROJETO GRÁFICO

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

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

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

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

APRESENTAÇÃO

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

SUMÁRIO

1. A TECNOLOGIA	5
1.1 Descrição da tecnologia	5
1.2 Condição clínica	6
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS.....	8
2.1 Informações sobre registro	8
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)	9
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	12
3.1 Estratégia de busca.....	12
3.2. Ensaio s clínicos identificados	13
3.3. Resultados dos ensaios clínicos.....	25
4. PANORAMA DA TECNOLOGIA	39
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS	42
APÊNDICES.....	46

1. A TECNOLOGIA

1.1 Descrição da tecnologia

O baricitinibe, disponibilizado comercialmente pelo nome Olumiant®, é um inibidor seletivo reversível das enzimas Janus quinase (JAK) 1 e 2¹.

JAK são enzimas que participam da transdução dos sinais intracelulares, que são gerados a partir da interação de diferentes citocinas e fatores de crescimento com os seus respectivos receptores de membrana. Essas vias de sinalização são ativadas em diferentes processos celulares, como na hematopoiese, inflamação e resposta imunológica. As JAK atuam por meio de fosforilação e consequente ativação de seus substratos, em especial, os ativadores de transcrição (STAT), que são responsáveis pela ativação da expressão de diferentes genes. A via de sinalização JAK-STAT3 está envolvida na transdução intracelular do sinal da interleucina 6 (IL-6), uma importante citocina pró-inflamatória².

Ao inibir JAK1 e JAK2, o baricitinibe é capaz de modular as vias de sinalização que levam à hiperinflamação presente em determinadas doenças, como é o caso da COVID-19. O baricitinibe também possui a capacidade de inibir a endocitose viral mediada por clatrina a partir de uma interação indireta com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), localizada em abundância na superfície das células epiteliais dos pulmões e de outros órgãos funcionando como um receptor de entrada na célula para o coronavírus causador da COVID-19, o SARS-CoV-2^{2,3}. Esses mecanismos de ação do medicamento fundamentam sua investigação como potencial alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19.

A indicação original de uso do baricitinibe é para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave e resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença¹. Também é indicado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em pacientes adultos candidatos à terapia sistêmica⁴. O seu uso é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a

qualquer um de seus componentes da fórmula e em mulheres grávidas¹.

O baricitinibe está disponível na forma de comprimidos revestidos nas concentrações de 2 mg ou 4 mg em embalagens com 30 unidades, e é comercializado pela empresa Eli Lilly do Brasil Ltda. Deve ser administrado por via oral e, para as indicações mencionadas, seu uso deve ser contínuo, interrompido somente sob orientação médica.

1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que foi descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019. O SARS-CoV-2 pertence ao subgênero Sarbecovírus da família *Coronaviridae*, sendo um dos sete coronavírus conhecidos por infectar humanos⁵.

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou a COVID-19 como uma pandemia⁶. Desde então, o número de casos da doença cresceu de forma alarmante, totalizando mais de 170 milhões de casos confirmados até o início de junho de 2021. Nesse mesmo período, cerca de 3,7 milhões de pessoas morreram em decorrência da doença⁷. No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, no dia 3 junho de 2021 já haviam sido confirmados cerca de 16 milhões de casos da doença e mais de 469 mil óbitos no país⁸.

As manifestações clínicas da COVID-19 podem aparecer de dois a 14 dias após a exposição ao vírus e variam desde casos assintomáticos, passando por quadros leves até pacientes com doença grave e críticos. Dessa forma, o espectro de sintomas é amplo e inclui, dentre outros sintomas, febre ou calafrios, tosse, falta de ar ou dificuldade respiratória, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda do olfato ou do paladar, dor de garganta, congestão nasal ou coriza, náusea ou vômito e diarreia⁹.

Apesar de a maioria das pessoas infectadas apresentar apenas sintomas leves da doença, entre 15% e 20% dos infectados evoluem a quadros graves¹⁰. No Brasil, entre fevereiro e agosto de 2020, cerca de 250 mil pacientes com 20 anos ou mais foram hospitalizados em decorrência de complicações da COVID-19 e, desses, 23% precisaram de ventilação mecânica invasiva e 38% faleceram¹¹. É fundamental que se dê atenção especial aos sinais e sintomas que indicam a piora do quadro clínico, a fim de que cuidados médicos adequados sejam ofertados aos pacientes, inclusive a hospitalização quando necessário⁵.

Os mecanismos que culminam no agravamento da COVID-19 ainda não são completamente compreendidos. Evidências sugerem que uma resposta excessiva do sistema imunológico seja um dos fatores que causam a piora dos pacientes. De fato, já foi observado que pacientes em estado grave apresentam elevada concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias que caracteriza a chamada síndrome da “tempestade de citocinas”. Dentre as citocinas envolvidas, a IL-6 desempenha papel principal, pois a sua ativação deflagra a ativação em cadeia de outras citocinas pró-inflamatórias, resultando em uma resposta hiperinflamatória¹². Dessa forma, medicamentos capazes de modular a atividade da IL-6, como é o caso do baricitinibe, representam uma alternativa terapêutica potencial para tratar pacientes com COVID-19¹³.

Em 14 de maio de 2021, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec) disponibilizou para consulta pública as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Farmacológico¹⁴. Nesta proposta, foram incluídas e avaliadas diversas alternativas terapêuticas organizadas em diferentes seções no documento, a saber: corticosteroides, anticoagulantes, antimicrobianos, tocilizumabe, cloroquina e hidroxicloroquina associadas ou não à azitromicina, casirivimabe associada ao imdevimabe, rendesivir e outros tratamentos (plasma convalescente, ivermectina, colchicina e lopinavir/ritonavir). Apenas corticosteroides e anticoagulantes receberam recomendação a favor de seu uso. A consulta pública se encerrou em 27 de maio de 2021 e, até 04 de junho de 2021, a versão final do documento ainda não havia sido publicada.

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

O baricitinibe foi desenvolvido pela Incyte e licenciado para a *Eli Lilly and Company*, Estados Unidos (EUA). Foi lançado em 2017 nos EUA e Reino Unido, com indicação para o tratamento da artrite reumatoide¹⁵. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro do baricitinibe em novembro de 2018 para a mesma indicação¹⁶. Em março de 2020, a CONITEC recomendou a incorporação do medicamento no SUS, sendo incluído no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento da artrite reumatoide¹⁷. O medicamento também consta na lista de terapias aprovadas para artrite no cenário internacional em mais de 70 países, a exemplo da União Europeia¹⁸, onde também tem indicação aprovada para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em pacientes adultos candidatos à terapia sistêmica¹⁹.

Em 19 de novembro de 2020, a agência reguladora americana *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) autorizou o uso emergencial do baricitinibe, em associação com o antiviral rendesivir (nome comercial Veklury®), para o tratamento da COVID-19²⁰. A indicação de uso incluiu crianças (a partir de dois anos de idade) e adultos hospitalizados com suspeita ou diagnóstico confirmado da doença, e que estejam sob suplementação de oxigênio, ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Essa autorização foi baseada nos resultados do ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (NCT04401579), conduzido pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID)²¹.

A posologia recomendada pela FDA para uso do baricitinibe no tratamento da COVID-19 é de 4 mg uma vez ao dia para adultos e crianças a partir de nove anos de idade e 2 mg uma vez ao dia para crianças entre 2 e 9 anos²². Além disso, a agência ressaltou que ajustes de dose devem ser realizados em situações específicas, como em pacientes com insuficiência renal. A FDA informou, ainda, que a duração ideal do tratamento é desconhecida,

recomendando o período de 14 dias ou uso até a alta hospitalar.

O Japão foi o segundo país a autorizar o uso emergencial do baricitinibe para tratamento da COVID-19, em 23 de abril de 2021²³. Rendesivir também recebeu aprovação de uso em pacientes com COVID-19 em 07 de maio de 2020 no país²⁴. Em 29 de Abril de 2021, a *European Medicines Agency* (EMA), da União Europeia, incluiu o baricitinibe na lista de medicamentos em análise para tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados a partir dos 10 anos de idade e com necessidade de oxigênio suplementar²⁵. A publicação do resultado dessa análise da EMA está prevista para julho de 2021.

Não há até o momento qualquer aprovação definitiva para o uso do baricitinibe para COVID-19 no mundo.

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

Sítios eletrônicos de órgãos governamentais e de institutos que realizam avaliação de tecnologia em saúde (ATS) foram consultados com o objetivo de localizar avaliações a respeito do uso do baricitinibe para tratamento da COVID-19. A pesquisa foi realizada no dia 29 de abril de 2021, atualizada em 2 de junho de 2021 e incluiu as instituições listadas no Apêndice 1.

Foram encontradas quatro avaliações sobre o uso do baricitinibe para tratamento da COVID-19, elaboradas pelas agências: *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) da Austrália, *National Institute of Health* (NIH), *Austrian Institute for Health Technology Assessment* (AIHTA) e *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA). O Quadro 1 apresenta as principais características das avaliações identificadas.

Quadro 1. Avaliações elaboradas por Agências, Órgãos e Institutos de ATS sobre o uso do baricitinibe para o tratamento de pacientes com COVID-19.

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação
<i>National Health and Medical Research Council (NHMRC) da Austrália</i> ²⁶	20 de maio de 2020, com última atualização em 7 de maio de 2021	<i>Guidelines</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Em pacientes hospitalizados com COVID-19 que requerem oxigênio suplementar, o baricitinibe provavelmente reduz o risco de morte. Por isso, recomenda-se o uso do baricitinibe dentro e fora do contexto de ensaios clínicos randomizados; - Dada a incerteza quanto à efetividade do baricitinibe em pacientes que requerem ventilação mecânica, evidências científicas adicionais são necessárias para informar o cuidado para esta população; - O baricitinibe tem um perfil de segurança aceitável e provavelmente reduz a incidência de eventos adversos graves. Deve-se ter cautela ao administrar baricitinibe a pacientes que já estejam em uso de outros imunossupressores ou imunomoduladores; - Há incertezas quanto à eficácia e segurança do baricitinibe para mulheres grávidas ou lactantes com COVID-19, tendo em vista que não há evidências para estas populações. Além disso, como os estudos incluídos são baseados em adultos, permanece a incerteza em torno do uso de baricitinibe para crianças e adolescentes com COVID-19; - Há incerteza quanto aos benefícios e danos para as pessoas que requerem cuidados paliativos, pois nenhum detalhe foi relatado nos estudos para essa população. Em particular, os benefícios para o controle dos sintomas são incertos.
<i>National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos</i> ²⁷	Última atualização em 27 de maio de 2021	<i>Guidelines</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Recomenda-se o uso de baricitinibe* em combinação à dexametasona e rendesivir ou somente associado à dexametasona para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados em oxigenioterapia de alto fluxo ou ventilação não invasiva, apresentando progressão clínica ou aumento dos marcadores de inflamação. Classificação da recomendação: moderada, com evidências obtidas em ensaios clínicos randomizados (ECRs) ou análises de subgrupos de ECRs; - Para pacientes hospitalizados com hipoxemia e necessidade de oxigenoterapia suplementar, não há evidências suficientes para recomendar quais se beneficiariam da adição de baricitinibe à dexametasona (com ou sem rendesivir). Alguns membros do painel adicionariam baricitinibe* a pacientes com sinais de inflamação sistêmica e necessidade crescente de oxigênio enquanto utilizam dexametasona, mas que ainda não

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação
			<p>necessitaram de ventilação não invasiva ou oxigenioterapia de alto fluxo;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quando corticosteroides não puderem ser utilizados, recomenda-se o uso de baricitinibe* em associação ao remdesivir para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados não intubados que requerem suplementação de oxigênio. Classificação da recomendação: moderada, com evidências obtidas em ECRs ou análises de subgrupos de ECRs; - Não há evidências suficientes para que recomendação a favor ou contra o uso de baricitinibe em combinação à dexametasona para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados com necessidade de ventilação mecânica invasiva; - Não se recomenda o uso de baricitinibe em combinação ao tocilizumabe para o tratamento de COVID-19, exceto em ensaios clínicos. Como o baricitinibe e o tocilizumabe são imunossuppressores potentes, existe o potencial para um risco aditivo de infecção. Classificação da recomendação: forte, baseada em opiniões de especialistas; - Não há evidências suficientes para recomendação a favor ou contra o uso de baricitinibe para o tratamento de COVID-19 em crianças.
<i>European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)</i> ²⁸	Dezembro de 2020, com última atualização em 20 de maio de 2021 (atualização mensal)	Revisão colaborativa contínua	- Reporta as recomendações do NIH (EUA) e conclui que há evidências com alta certeza, obtidas a partir do estudo ACTT-2 (NCT04401579), que mostraram que o uso do baricitinibe combinado ao remdesivir não reduz a taxa de mortalidade por qualquer causa, mas reduz a incidência de eventos adversos. A mediana do tempo de recuperação em pacientes hospitalizados foi maior com o uso da combinação do que com o remdesivir sozinho. O benefício foi maior em pacientes sob suplementação de oxigênio ou sob ventilação mecânica não invasiva.
<i>Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)</i> ²⁹	Abril de 2020, com última atualização em 14 de maio de 2021 (atualização mensal)	Relatório de MHT (<i>Horizon Scanning</i>)	- Reporta as recomendações do NIH (EUA) e conclui que mais dados são necessários para esclarecer o papel do baricitinibe no manejo da COVID-19.

*Dose diária de 4 mg (via oral) por 14 dias ou até a alta hospitalar. O Painel recomenda a redução da dose diária para 2 mg em casos de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min e < 60 ml/min e redução para 1 mg em casos de TFGe entre 15 ml/min e < 30 ml/min. Não é recomendado o uso de baricitinibe para pacientes com TFGe < 15 ml/min.

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi composta por duas etapas. A primeira objetivou identificar estudos clínicos registrados acerca do uso do baricitinibe para tratamento da COVID-19. As seguintes bases foram consultadas no período de 15 a 25 de abril de 2021, e com atualização das buscas em 2 de junho de 2021: *ClinicalTrials.gov*³⁰, *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*³¹, *German Clinical Trials Register*³², *European Union Clinical Trials Register*³¹, *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*³⁴, *Cochrane COVID-19 Study Register*³⁵, *Chinese Clinical Trial Registry*³⁶, *CADTH Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19*³⁷, Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)³⁸ e na base de estudos registrados na ANVISA para prevenção ou tratamento de COVID-19³⁹. As bases *Integrity*⁴⁰ e *Cortellis*⁴¹ também foram consultadas no dia 20 de abril de 2021.

A estratégia de busca incluiu o termo referente ao medicamento ('baricitinib'), seu nome comercial ('olumiant'), seu código (LY3009104), bem como sua variação na língua portuguesa ('baricitinibe') para as bases nacionais. Foram incluídos ensaios clínicos, randomizados ou não, a partir da fase 2, em que o baricitinibe tenha sido utilizado para o tratamento da COVID-19. Não houve restrição quanto ao idioma.

Na segunda etapa, foi realizada busca nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Portal Periódicos Capes), Lilacs, Google Acadêmico, Research Gate e medRxiv, com o objetivo de localizar resultados publicados referentes aos ensaios clínicos conduzidos sobre o baricitinibe no tratamento da COVID-19. Para a busca, além dos códigos de registro dos estudos previamente localizados, foram construídas estratégias de busca utilizando termos controlados e seus respectivos sinônimos (Apêndice 2). As buscas por publicações foram realizadas entre 15 e 28 de abril de 2021, sendo atualizadas em 2 de junho de 2021.

3.2. Ensaaios clínicos identificados

A busca por estudos clínicos com baricitinibe para tratamento da COVID-19 resultou na identificação de 17 registros: 13 ensaios clínicos randomizados (três de fase 2, um de fase 2/3, oito de fase 3 e um de fase 4), três ensaios clínicos não-randomizados (um de fase 2 e dois de fase 2/3) e um ensaio de braço único (fase 2). Quanto ao *status* de cada estudo, dois estão ‘concluídos’, um foi ‘encerrado após publicação dos resultados de outro estudo²¹ (ACTT-2; NCT04401579)’, dois encontram-se com *status* ‘ativo, não recrutando’, sete reportam o *status* ‘ativo recrutando’, quatro apresentam *status* ‘ativo, ainda não recrutando’ e um foi ‘finalizado precocemente’.

As características principais dos estudos sobre baricitinibe para tratamento da COVID-19 estão apresentadas nos Quadros 2 a 5, de acordo com o *status* do estudo: Quadro 2: ‘ensaaios concluídos’, Quadro 3: ‘ensaaios ativos, não recrutando’, Quadro 4: ‘ensaaios ativos recrutando’ e Quadro 5: ‘ensaaios ativos, ainda não recrutando’. O detalhamento do estudo EUCTR2020-001367-88-DK, registrado na Dinamarca, não será apresentado neste alerta tendo em vista que foi finalizado precocemente.

Quadro 2. Ensaios clínicos identificados para avaliação do baricitinibe para o tratamento da COVID-19 com status 'concluído' ou 'encerrado'.

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04373044 Estados Unidos	Fase 2 Ensaio clínico randomizado duplo-cego (participante e investigador), com grupos paralelos	Pacientes diagnosticados com COVID-19 moderada ou grave n=144 participantes (previsto)	Braço 1: Combinação da terapia padrão (hidroxicloroquina VO três vezes ao dia) e baricitinibe placebo Braço 2: Combinação da terapia padrão (hidroxicloroquina VO três vezes ao dia) e baricitinibe (dose de 4 mg/dia VO) por 14 dias caso não seja observada progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva ou faleceram	Encerrado após publicação dos resultados do estudo ACTT-2 (NCT04401579) Início: maio de 2020 Término: maio de 2021
NCT04358614 Itália	Fase 2, 3 Ensaio clínico não-randomizado, cruzado* e sem cegamento retrospectivo	Pacientes com COVID-19 e quadro moderado de pneumonia n=12	Braço 1*: Combinação de baricitinibe (4mg/dia VO) com terapia antiviral (lopinavir/ritonavir 250mg VO), por 2 semanas Braço 2*: Tratamento com a "terapia padrão" até entrada do primeiro paciente tratado com baricitinibe	Segurança, avaliada pela taxa de incidência de eventos adversos graves ou não-graves	Estudo concluído Início: março de 2020 Término: abril de 2020
NCT04401579, jRCT2031200035, EUCTR2020- 001052-18 ACTT-2 71 locais de estudo,	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego (participante e investigador), de grupos paralelos e controlado	Adultos hospitalizados, diagnosticados com COVID-19. n=1.034	Braço 1: baricitinibe (4 mg ao dia, via oral, durante a hospitalização, por até 10 dias) associado a rendesivir (200 mg intravenoso no dia 1, seguido por dose diária de 100 mg, durante a hospitalização, por até 10 dias)	Tempo para recuperação (primeiro dia em uma das categorias: 1) Não hospitalizado, sem limitações nas atividades; 2) Não hospitalizado, limitação de atividades e/ou necessidade de oxigênio	Estudo concluído Início: maio de 2020 Término: julho de 2020

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
distribuídos nos países: Estados Unidos, Dinamarca, Japão, República da Coreia, México, Singapura, Espanha e Reino Unido	por placebo		Braço 2: rendesivir (200 mg intravenoso no dia 1, seguido por dose diária de 100 mg, durante a hospitalização, por até 10 dias) com placebo de baricitinibe	domiciliar; 3) Hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar e cuidados médicos contínuos)	

VO: via oral.

*Apesar de o registro apresentar a classificação crossover, não estão claras a composição dos grupos e a sequência das intervenções avaliadas.

Quadro 3. Ensaios clínicos identificados para avaliação do baricitinibe para o tratamento da COVID-19 com status 'ativo, não recrutando'.

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04421027, EUCTR2020- 001517-21 COV-BARRIER 98 locais de estudo, incluindo o Brasil e Estados Unidos, Argentina, Alemanha, Índia, Itália, Japão, República da Coreia, México, Porto Rico, Federação Russa, Espanha e Reino Unido	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego (participante e investigador), de grupos paralelos e controlado por placebo	Pacientes com COVID-19 hospitalizados n=1.400 (previsto)	Braço 1: Combinação entre a terapia padrão e baricitinibe (dose diária de 4 mg VO) Braço 2: Combinação entre a terapia padrão e placebo de baricitinibe	Percentual de participantes que faleceram ou necessitaram de ventilação não-invasiva/oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica invasiva (incluindo oxigenação por membrana extracorpórea - ECMO)	Ativo, não-recrutando Início: junho de 2020 Término previsto: junho de 2021
NCT04640168 ACTT-4 72 locais de estudo, distribuídos nos países: Estados Unidos, Japão, República da Coreia, México e Singapura	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, adaptativo, multicêntrico, duplo-cego (participante e investigador), de grupos paralelos e controlado por placebo	Adultos hospitalizados, diagnosticados com COVID-19 n=1.010	Braço 1: Associação de rendesivir (200 mg IV no dia 1, seguido por dose diária de 100 mg, enquanto hospitalizado, por até um curso de 10 dias), baricitinibe (4 mg VO diariamente durante o período de internação até um curso total de 14 dias) e placebo de dexametasona (administrado via IV diariamente enquanto hospitalizado, por até 10 dias).	Proporção de participantes não classificados em uma das categorias em algum momento: 1) Morte; 2) Hospitalizado, em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)	Ativo, não-recrutando Início: novembro de 2020 Término previsto: junho de 2021

Braço 2: Associação de
rendesivir (200 mg IV no dia 1,
seguido por dose diária de 100
mg, enquanto hospitalizado, por
até um curso de 10 dias),
placebo de baricitinibe e
dexametasona (6 mg IV
diariamente, enquanto
hospitalizado, por até 10 dias)

IV: intravenosa. VO: via oral.

Quadro 4. Ensaios clínicos identificados para avaliação do baricitinibe para o tratamento da COVID-19 com *status* 'ativo, recrutando'.

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04321993 Canadá	Fase 2 Ensaio clínico não-randomizado, sem cegamento e de grupos paralelos	Pacientes hospitalizados com COVID-19 de grau moderado à severo n=800 (previsto)	Braço 1: Dose diária de baricitinibe 2 mg VO por 10 dias Braço 2: Sem intervenção, somente cuidado padrão para COVID-19	Estado clínico do sujeito no dia 15 em uma escala ordinal de 7 pontos	Ativo, recrutando Início: abril de 2020 Término previsto: março de 2022
NCT04346147, EUCTR2020-001321-31 Covid19COVINIB Espanha	Fase 2 Ensaio clínico randomizado, sem cegamento e de grupos paralelos	Pacientes com pneumonia decorrente de COVID-19 n=165 (previsto)	Braço 1: dose diária de imatinibe 400 mg VO, por 7 dias Braço 2: dose diária de baricitinibe 4 mg VO, por 7 dias Braço 3: tratamento padrão	Tempo para melhora clínica (intervalo entre a inclusão no estudo até a melhora em ≥ 2 pontos na escala ordinal de 7 pontos)	Ativo, recrutando Início: maio de 2020 Término previsto: setembro de 2021
NCT04381936, EUCTR2020-001113-21, SRCTN50189673 RECOVERY Reino Unido	Fase 2, 3 Ensaio clínico randomizado, fatorial e sem cegamento	Pacientes hospitalizados com COVID-19 n=40.000 (previsto)	Há 13 braços teste no estudo. Em cada braço, há um medicamento diferente, sendo um deles o baricitinibe na dose de 4 mg uma vez ao dia VO ou por tubo nasogástrico por 10 dias. Braço de comparação: tratamento padrão para COVID-19	Mortalidade por todas as causas no intervalo de 28 dias após a randomização	Ativo, recrutando Início: março de 2020 Término previsto: dezembro de 2031

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04891133, 2021-000541-41 SolidAct Bélgica, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Noruega, Espanha e Turquia	Fase 2, 3 Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, quádruplo-cego (participante, investigador, provedor de cuidado e avaliador de desfechos) e de grupos paralelos	Pacientes adultos hospitalizados com COVID- 19 moderada ou severa n= 1.900 (previsto)	Braço 1: combinação do tratamento padrão e dose diária de baricitinibe 4mg por 14 dias Braço 2: combinação do tratamento padrão e dose diária de baricitinibe placebo por 14 dias	Fase 2: Proporção entre a saturação de oxigênio no sangue (SpO2) e a fração inspirada de oxigênio (FiO2) no dia 5 Fase 3: Mortalidade no período de 60 dias; progressão da doença em 14 dias de estado moderado (escore OMS 4- 5) para grave/crítico (escore OMS 6-9) ou morte (escore OMS 10)	Ativo, recrutando Início: maio de 2021 Término previsto: dezembro de 2025
NCT04890626 PanCOVID Espanha	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, sem cegamento e de grupos paralelos	Adultos com mais de 60 anos e adultos entre 18 a 60 anos com duas ou mais comorbidades (especificadas no registro) n=2.193 (previsto)	Randomização principal: Braço 1: Entricitabina/Fumarato de tenofovir desoproxila (200 mg-245 mg VO: 2 comprimidos no primeiro dia e 1 comprimido por dia por 14 dias) Braço 2: tratamento padrão Randomização de resgate (para participantes com necessidade de oxigênio, saturação menor que 95% e que apresentarem alterações em marcadores inflamatórios específicos): Braço 1: dexametasona (6mg	Mortalidade no dia 28.	Ativo, recrutando Início: abril de 2020 Término previsto: novembro 2022

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
			<p>VO ou IV uma vez ao dia por 7-10 dias) e baricitinibe (4mg VO uma vez ao dia por 10-14 dias). Participantes com mais de 75 anos: dose de baricitinibe reduzida pela metade (2mg).</p> <p>Braço 2: dexametasona (6mg VO ou IV uma vez ao dia por 7-10 dias)</p>		
NCT04693026 Bangladesh	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, sem cegamento e de grupos paralelos	Pacientes com COVID-19 grave com necessidade de hospitalização em unidade de tratamento intensivo n=150 (previsto)	<p>Braço 1: Combinação de rendesivir [no dia 1, dose IV de 5 mg/kg (abaixo de 40 kg) ou 200 mg (acima de 40kg); nos dias seguintes 2,5 mg/kg (abaixo de 40 kg) ou 100 mg (acima de 40 kg) por dia] e baricitinibe (4 mg/dia VO, por 2 a 4 semanas).</p> <p>Braço 2: Combinação de rendesivir [no dia 1, dose IV de 5 mg/kg (abaixo de 40 kg) ou 200 mg (acima de 40kg); nos dias seguintes 2,5 mg/kg (abaixo de 40 kg) ou 100 mg (acima de 40 kg) por dia] e tocilizumabe (dose de 8 mg/kg com limite de 800 mg, via IV e</p>	Tempo até a melhora clínica (intervalo entre a randomização e o alcance de escore ≤ 2 , mantido por 24 horas na escala National Early Warning Score - NEWS2).	Ativo, recrutando Início: setembro de 2020 Término previsto: março de 2021

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
			com intervalos de 12 horas)		
NCT04390464, EUCTR2020- 001354-22, ISRCTN11188345 TACTIC-R Reino Unido	Fase 4 Ensaio clínico randomizado, sem cegamento e de grupos paralelos	Pacientes pré-UTI admitidos com COVID-19 n=1.167 (previsto)	Braço 1: Cuidado padrão para pacientes com COVID-19 Braço 2: Combinação do cuidado padrão e ravulizumab (dose ajustada ao peso, IV, realizada apenas no dia 1) Braço 3: Combinação do cuidado padrão e baricitinibe (dose de 4 mg/dia por 14 dias)	Tempo para incidência do desfecho composto de: morte, ventilação mecânica, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), suporte de órgão cardiovascular ou insuficiência renal	Ativo, recrutando Início: maio de 2020 Término previsto: maio de 2022

IV: intravenoso. OMS: Organização Mundial da Saúde. UTI: Unidade de Terapia Intensiva. VO: via oral.

Quadro 5. Ensaios clínicos identificados para avaliação do baricitinibe para o tratamento da COVID-19 com status ‘ativo, ainda não está recrutando’ e demais status.

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04393051 BARICIVID-19 Itália	Fase 2 Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, sem cegamento e de grupos paralelos	Pacientes com pneumonia decorrente de COVID-19 n=126 (previsto)	Braço 1: terapia padrão (cloroquina/hidroxicloroquina e heparina de baixo peso molecular, eventualmente associada a ritonavir/lopinavir ou darunavir/ritonavir) Braço 2: baricitinibe como terapia adjuvante em dosagem de acordo com idade e função renal (em geral, 4 mg/dia VO por 14 dias). Para pacientes com idade > 75 anos e taxa de filtração glomerular estimada (eFGR) entre 30 e 60 ml/min, a dose será de 2 mg/dia VO	Número de pacientes com necessidade de ventilação mecânica invasiva após 7 e 14 dias de tratamento	Ativo, ainda não está recrutando Início previsto: maio de 2020 Término previsto: julho de 2020
NCT04399798, EUCTR2020-001185-11 BREATH Itália	Fase 2 Ensaio de prova de conceito (<i>proof-of-concept</i>) de braço único	Pacientes com pneumonia relacionada à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) n=13 (previsto)	Braço único: baricitinibe 4 mg/dia por 7 dias	Ausência de comprometimento de oxigenação moderada a grave (critérios de Berlim) Sobrevivência: ausência de morte dentro de 8 dias a partir da inclusão no estudo	Ativo, ainda não está recrutando Início previsto: maio de 2020 Término previsto: novembro de 2020

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
NCT04320277 BARI-COVID Itália	Fase 2, 3 Ensaio clínico não-randomizado, cruzado* e sem cegamento	Pacientes com COVID-19 leve a moderada n=200 (previsto)	Braço 1*: Combinação de baricitinibe 4mg/dia VO com terapia antiviral (lopinavir/ritonavir 250mg VO) por 2 semanas Braço 2*: pacientes tratados nas 2 semanas anteriores com antivirais e/ou hidroxicloroquina	Percentual de pacientes com necessidade de transferência para a UTI em comparação com a taxa observada nos controles no período de 2 semanas	Ativo, ainda não está recrutando Início previsto: maio de 2020 Término previsto: julho de 2020
NCT04832880, EUCTR2020-001854-23 AMMURAVID Itália	Fase 3 Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, fatorial, sem cegamento e de grupos paralelos	Adultos com COVID-19 n=4.000 (previsto)	Braço 1: dexametasona (dose de 6 mg IV por 10 dias) Braço 2: Combinação de dexametasona (dose de 6 mg IV por 10 dias) e rendesivir (dose de 200 mg IV no dia 1, seguido por 100 mg/dia até o dia 10) Braço 3: Combinação de dexametasona (dose de 6 mg IV por 10 dias) e baricitinibe (dose de 4 mg VO por 10 dias; para pacientes com idade > 75 anos ou taxa de filtração glomerular <60 ml/min*1.73m ² , dose reduzida para 2 mg por 10 dias) Braço 4: Combinação de rendesivir (dose de 200 mg IV	Prevenção de morte ou de insuficiência respiratória muito grave	Ativo, ainda não está recrutando Início previsto: abril de 2021 Término previsto: dezembro de 2022

Identificadores e país	Fase e desenho de estudo	População	Grupos em comparação	Desfecho primário	Status, início e previsão de término
			no dia 1, seguido por 100 mg/dia até o dia 10), dexametasona (dose de 6 mg IV por 10 dias) e baricitinibe (dose de 4 mg VO por 10 dias; para pacientes com idade > 75 anos ou taxa de filtração glomerular <60 ml/min*1.73m ² , dose reduzida para 2 mg por 10 dias)		

IV: intravenoso. VO: via oral.

3.3. Resultados dos ensaios clínicos

Foram encontradas publicações sobre os resultados de três ensaios clínicos: o estudo de fase 3 NCT04401579 (ACTT-2), o estudo de fase 3 NCT04421027 (COV-BARRIER) e o estudo de fases 2 e 3 NCT04358614. Adicionalmente, foi identificada divulgação, por meio de nota à imprensa, sobre o ensaio de fase 3 NCT04640168 (ACTT-4).

Em relação ao estudo NCT04358614, apesar de o registro originalmente descrever um ensaio clínico não-randomizado cruzado, a publicação⁴² associada reporta resultados de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo e multicêntrico que incluiu pacientes hospitalizados por COVID-19. Dessa forma, por não atender aos critérios de inclusão pré-estabelecidos para este alerta da MHT, tais resultados não serão apresentados.

Os principais resultados dos demais estudos são apresentados a seguir.

NCT04401579 (ACTT-2)

Esse registro refere-se à segunda iteração do estudo denominado *Adaptive Covid-19 Treatment Trial (ACTT)*, que é um ensaio clínico randomizado de fase 3, multicêntrico, duplo-cego controlado por placebo, cujo objetivo é avaliar o uso do medicamento rendesivir no tratamento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. Nessa nova etapa (ACTT-2), o objetivo foi avaliar se a combinação de baricitinibe e rendesivir (grupo teste) é superior ao rendesivir em monoterapia (grupo controle).

Os resultados foram publicados em dezembro de 2020 por Kalil e colaboradores²¹. Nessa publicação, foram reportados os resultados da comparação entre os dois braços do estudo, a saber: rendesivir (200 mg intravenoso no dia 1, seguido por dose diária de 100 mg por até 10 dias) combinado ao baricitinibe (4 mg por via oral ou por tubo nasogástrico diariamente por 14 dias), e rendesivir (na mesma posologia do grupo intervenção) combinado ao placebo de baricitinibe. O estudo incluiu 1.033 pacientes hospitalizados com

COVID-19 moderada a grave.

O desfecho primário foi o tempo de recuperação, definido como o primeiro dia em que o participante atingiu a categoria 1 (não hospitalizado, sem limitações), 2 (não hospitalizado, com limitações) ou 3 (hospitalizado, sem problemas médicos ativos) em uma escala ordinal de oito pontos, durante os 28 dias após a inclusão no estudo. Foram excluídos pacientes em uso de qualquer medicamento *off-label* para tratamento da COVID-19, incluindo corticosteroides.

Eficácia

A mediana do tempo para a recuperação foi de 7 dias (IC 95%: 6-8) no grupo tratado com rendesivir associado ao baricitinibe e de 8 dias (IC 95%: 7-9) no grupo tratado com rendesivir em monoterapia (razão de taxa de incidência de recuperação: 1,16; IC 95%: 1,01 a 1,32; $p=0,03$). Os subgrupos de pacientes com quadros mais graves da doença apresentaram razões de taxas de incidência de recuperação mais altas para a terapia combinada em relação ao rendesivir em monoterapia quando comparados aos pacientes com doença moderada. A descrição dos principais resultados do estudo por grupo de tratamento e com análise estratificada de acordo com a classificação *baseline* na escala de 8 pontos encontra-se nos Quadros 6 e 7, respectivamente.

Por exemplo, a razão da taxa de incidência de recuperação entre pacientes submetidos à ventilação mecânica não invasiva ou oxigenação de alto fluxo (escore de gravidade 6) tratados com a associação de rendesivir e baricitinibe em comparação ao rendesivir em monoterapia foi igual a 1,51 (IC 95%: 1,10 a 2,08), enquanto para o subgrupo de pacientes com escore de gravidade 4 ou 5 essa taxa foi de 0,88 (IC 95%: 0,63 a 1,23) e 1,17 (IC95%: 0,98 a 1,39), respectivamente. No entanto, essas diferenças devem ser interpretadas com cautela, visto o número reduzido de pacientes em cada subgrupo.

No subgrupo de participantes que estavam em ventilação mecânica invasiva ou ECMO no início do estudo, não foi possível estimar o tempo médio para a recuperação nos primeiros 28 dias após o início do tratamento, e não

houve evidência de benefício com o uso da associação de rendesivir e baricitinibe (razão da taxa de incidência de recuperação: 1,08; IC 95%: 0,59 a 1,97).

A melhora na classificação da condição de saúde no dia 15 foi um desfecho secundário importante e, novamente, a associação de rendesivir e baricitinibe demonstrou um benefício significativo apenas no subgrupo que apresentava necessidade de oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva no momento da randomização (OR: 2,3; IC 95%: 1,4 a 3,7). O risco de morte no dia 28 de seguimento não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo de 5,1% no grupo teste e 7,8% no grupo controle (HR: 0,65, IC 95%: 0,39 a 1,09).

Embora o uso de corticosteroides para o tratamento de COVID-19 tenha sido proibido no início do estudo, o protocolo permitia o uso adjuvante a critério da equipe médica para o tratamento de indicações padrão, como exacerbação da asma, respiração aguda, síndrome de angústia e doença pulmonar obstrutiva crônica. Durante o estudo, 10,9% dos pacientes no grupo teste e 12,9% no grupo controle receberam corticosteroides.

Segurança

Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais frequentes, observados em pelo menos 5% dos pacientes, foram: hiperglicemia, anemia, contagem diminuída de linfócitos e lesão renal aguda. Não houve diferença entre os grupos de tratamento quanto à incidência desses eventos, registrados em 207 pacientes (40,7%) no grupo teste e em 238 (46,8%) no grupo controle. Os pesquisadores consideraram que, no grupo tratado com a associação de rendesivir e baricitinibe, 25 dos 207 eventos podem estar associados ao tratamento testado e no grupo controle 28 dos 238 eventos. O percentual de pacientes que relataram ter um evento adverso sério ou não de tromboembolismo venoso foi semelhante no grupo teste e no grupo controle (n=21/4,1% e n=16/3,1%, respectivamente; IC 95%: -1,3 a 3,3).

No grupo teste (associação de rendesivir e baricitinibe), foram registrados eventos adversos graves em 81 pacientes (16%), dos quais seis eventos foram relacionados ao "trial product". No grupo controle, 107 eventos foram registrados (21,0%) e, desses, cinco foram atribuídos ao "trial product". A diferença entre os grupos foi de -5,0 pontos percentuais (IC 95%: -9,8 a -0,3; p=0,03). As incidências de todos os eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos graves com desfecho fatal e eventos adversos levando à descontinuação do "trial product" foram menores no grupo teste em comparação ao grupo controle.

A incidência de eventos adversos graves ou não graves relacionados à ocorrência de uma nova infecção foi menor no grupo tratado com associação de rendesivir e baricitinibe (n=30/5,9%) do que no grupo que recebeu rendesivir em monoterapia (n=57/11,2%; IC 95%: -8,7 a -1,9; p=0,003). Os pacientes que receberam glicocorticoides após a randomização apresentaram maior incidência de novas infecções graves ou não graves em comparação aos que não receberam (56/223; 25,1% vs. 44/793; 5,5%).

NCT04421027 (COV-BARRIER)

O ensaio COV-BARRIER (NCT04421027) é o primeiro ensaio clínico global, randomizado, duplo-cego, de fase 3, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso da combinação entre terapia padrão (anticoagulantes, corticosteroides e/ou antivirais) e baricitinibe *versus* terapia padrão e placebo de baricitinibe em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. O estudo COV-BARRIER foi financiado pela empresa Eli Lilly and Company e planejado para complementar o ensaio clínico ACTT-2, patrocinado pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), com resultados já apresentados no item anterior.

O recrutamento de participantes aconteceu de 11 de junho de 2020 a 15 de janeiro de 2021. Foram incluídos 1.525 participantes, com idade média de 57,6 anos (DP=14,1), dos quais 63,1% eram mulheres. O estudo foi conduzido em 101 centros médicos, distribuídos em 12 países: Estados Unidos, Brasil,

México, Argentina, Rússia, Índia, Reino Unido, Espanha, Itália, Alemanha, Japão e Coreia. Destaca-se que o Brasil apresentou o maior número de participantes entre os países envolvidos no estudo (n=337; 22.1%).

Foram incluídos pacientes hospitalizados com diagnóstico laboratorial de COVID-19, com evidência de pneumonia ou quadro de COVID-19 sintomático e com pelo menos um marcador aumentado de inflamação (proteína C-reativa, dímero-D, lactato desidrogenase ou ferritina). A escala de 8 pontos *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Ordinal Scale* (NIAID-OS) foi empregada para classificar o status de cada participante no momento de entrada no estudo. Foram excluídos pacientes que, no momento de entrada do estudo, apresentavam necessidade de ventilação mecânica invasiva (OS 7) e aqueles que recebiam imunossupressores, plasma convalescente ou imunoglobulina intravenosa para tratamento da COVID-19. Em dezembro de 2020, após a divulgação dos resultados do estudo ACTT-2²¹ demonstrando que a progressão da doença era pouco provável para pacientes sem necessidade de suporte de oxigênio no momento de entrada no estudo, foi realizado um adendo ao estudo COV-BARRIER, restringindo a inclusão de participantes para casos que necessitassem de suporte de oxigênio (escala OS 5 e 6).

Neste estudo, a randomização foi gerada por computador, na proporção 1:1 e estratificada de acordo com os seguintes fatores observados no momento de entrada no estudo: gravidade da doença, idade, região geográfica e uso de corticosteroides para COVID-19. Tanto os participantes como a equipe auxiliar e os pesquisadores foram cegados quanto aos grupos de tratamento. Os participantes foram alocados para receber 4 mg de baricitinibe via oral ou por sonda nasogástrica (n=764) ou baricitinibe placebo (n=761) por até 14 dias ou até a alta hospitalar, caso ocorresse antes. A dose diária de baricitinibe foi reduzida para 2 mg para participantes com TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73m². Quanto à terapia padrão utilizada, os grupos apresentaram frequência de uso semelhante, a saber: no grupo baricitinibe, 92,5% dos participantes utilizaram dexametasona, 80,3% corticosteroides sistêmicos e 18,4% rendesivir. No grupo controle, 90,0% dos participantes utilizaram dexametasona, 78,3% corticosteroides sistêmicos e 19,4% rendesivir.

O desfecho primário foi a proporção de participantes em cada grupo que progrediu, no 28º dia, para oxigenioterapia de alto fluxo ou ventilação não invasiva (OS 6), ventilação mecânica invasiva ou ECMO (OS 7) ou morte (OS 8). O desfecho foi avaliado em relação a todos os participantes randomizados (população 1) e para a subpopulação de participantes que necessitavam de suplementação de oxigênio e não estavam recebendo corticosteroide sistêmico no início do estudo (população 2). Outros desfechos avaliados incluíram a mortalidade por todas as causas nos dias 28 ou 60, considerada como desfecho secundário e exploratório, respectivamente. Os eventos adversos foram registrados nos dias 1 a 28 e codificados de acordo com o *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (versão 23.1).

No dia 8 de abril de 2021, a empresa Eli Lilly and Company e a Incyte anunciaram resultados preliminares do ensaio COV-BARRIER (NCT04421027) por meio de uma notícia publicada no sítio eletrônico da empresa⁴⁴. Em 3 de maio de 2021, Marconi et al. publicaram os resultados do ensaio como *preprint*⁴⁵ (artigo ainda não revisado por pares), os quais serão apresentados a seguir.

Eficácia

Os principais resultados relacionados à eficácia estão apresentados no Quadro 8. Em relação ao desfecho primário, aproximadamente 3% menos participantes no grupo experimental progrediram para oxigenioterapia de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva, ECMO ou morte – 27,8% dos participantes do braço ‘terapia padrão associada ao baricitinibe’ *versus* 30,5% no braço ‘terapia padrão associada ao placebo’.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no risco de ocorrência do desfecho primário para a população total (OR: 0,85; IC 95%: 0,67 a 1,08; p=0,18) e nem para os subgrupos de acordo com a escala NIAID-OS que o participante apresentava no momento de entrada no estudo (OR: 0,78; IC 95%: 0,27 a 2,22; p=0,64, para o subgrupo OS 4; OR: 0,87; IC 95%: 0,65 a 1,17; p=0,35, para o subgrupo OS 5; OR: 0,85; IC 95%: 0,56 a 1,30; p=0,46, para o subgrupo OS 6). Na população 2, foi observada maior proporção de participantes

que evoluíram para o desfecho primário no grupo experimental quando comparado ao grupo controle, porém sem diferença significativa (28,9% *versus* 27,1%, respectivamente; OR: 1,12; IC 95%: 0,58 a 2,16; p=0,73).

A mortalidade por todas as causas no 28º dia foi significativamente menor entre os participantes que receberam baricitinibe associado à terapia padrão quando comparados ao grupo que recebeu terapia padrão associada ao placebo: 8,1% (n=62) no grupo baricitinibe *versus* 13,1% (n=100) no grupo placebo, o que corresponde à uma redução de 38,2% na mortalidade (HR: 0,57; IC 95%: 0,41 a 0,78; p nominal:0,0018). No geral, uma morte adicional foi evitada a cada 20 participantes tratados com baricitinibe combinado à terapia padrão.

Quanto à análise da população 2 no dia 28 (pacientes com suplementação de oxigênio e sem uso de corticosteroide sistêmico no início do estudo), observou-se uma redução de 64,6% na mortalidade (5,2% no grupo baricitinibe *versus* 14,7% no grupo placebo; HR: 0,31; IC 95%: 0,11 a 0,88; p nominal: 0,0302).

Para os subgrupos OS 4 (hospitalizado sem necessidade de suplementação de oxigênio) e OS 5 (hospitalizado, com necessidade de oxigenioterapia suplementar), observou-se que as estimativas de mortalidade no 28º dia foram numericamente menores entre participantes que receberam baricitinibe em comparação aos que receberam placebo (1,1% *versus* 4,1%; HR: 0,24; IC 95%: 0 a 2,18; p nominal=0,23 para o subgrupo OS 4; 5,9% *versus* 8,7%; HR: 0,72; IC 95%: 0,45 a 1,16; p nominal=0,11 para o subgrupo OS 5). No entanto, a redução na mortalidade foi estatisticamente significativa para participantes classificados na entrada do estudo como OS 6, ou seja, aqueles que recebiam oxigenioterapia de alto fluxo ou ventilação não invasiva (17,5% no grupo baricitinibe *versus* 29,4% no grupo placebo; HR: 0,52; IC 95%: 0,33 a 0,80; p nominal=0,0065). Neste subgrupo, uma morte adicional foi evitada a cada 9 participantes tratados com baricitinibe associado à terapia padrão.

Ainda em relação à análise no 28º dia de seguimento, observou-se também uma redução estatisticamente significativa na mortalidade em relação aos subgrupos de participantes que, no início do estudo, estavam recebendo

corticosteroides sistêmico (9,3% *versus* 13,9% para os grupos experimental e controle, respectivamente; HR: 0,63, IC 95%: 0,45 a 0,89; p nominal=0,0169), aqueles que não estavam recebendo corticosteroide sistêmico (3,3% *versus* 11,0% para os grupos experimental e controle, respectivamente; HR: 0,28; IC 95%: 0,10 a 0,77; p nominal=0,0114) e os que não receberam rendesivir (8,0% *versus* 13,8% para os grupos experimental e controle, respectivamente; HR: 0,52; IC 95%: 0,36 a 0,74; p nominal=0,0014). Apesar de não reportarem a medida de risco, os autores destacam uma redução na mortalidade entre os 287 participantes que receberam tratamento padrão com rendesivir, dos quais 91,6% também utilizaram corticosteroides.

No dia 60, para a população 1, a mortalidade se manteve significativamente menor no grupo tratado com associação entre terapia padrão e baricitinibe comparado ao grupo que recebeu terapia padrão e placebo: 10,3% *versus* 15,2%, respectivamente; HR: 0,62; IC 95%: 0,47 a 0,83; p=0,0050). Para a população 2, também foi observada maior redução na mortalidade para o grupo experimental em comparação ao grupo controle (5,2% *versus* 17,6%, respectivamente; HR: 0,27; IC 95% 0,10 a 0,75; p=0,0080). Houve uma redução significativa na mortalidade para o subgrupo OS 6 (23,0% *versus* 33,7% para os grupos experimental e controle, respectivamente; HR: 0,58, IC 95% 0,39 a 0,86; p=0,0141). Para o subgrupo OS 5, apesar da redução da mortalidade no grupo experimental, esta diferença não foi estatisticamente significativa (6,9% *versus* 10,4% para os grupos experimental e controle, respectivamente; HR: 0,70; IC 95% 0,45 a 1,09; p=0,07).

Em relação às análises de subgrupos de acordo com a terapia padrão, os autores reportaram uma redução significativa na mortalidade no 60º dia de seguimento entre os participantes que receberam corticosteroides sistêmicos no início do estudo (11,9% *versus* 16,0% para os grupos experimental e controle, respectivamente; HR: 0,69; IC 95%: 0,51 a 0,94; p=0,0440). Também houve redução significativa para o subgrupo que não recebeu corticosteroides no momento de entrada do participante no estudo (4,0% *versus* 12,9% para os grupos experimental e controle, respectivamente; HR: 0,30, IC 95%: 0,12 a 0,75; p=0,0072).

Segurança

A ocorrência de eventos adversos e eventos adversos graves relacionados ao tratamento foi semelhante nos grupos experimental (44,5% e 14,7%, respectivamente) e controle (44,4% e 18,0%, respectivamente). Já a frequência de mortes relacionadas aos eventos adversos (1,6% *versus* 4,1%, nos grupos experimental e controle, respectivamente) e necessidade de interrupção do tratamento devido à efeitos adversos (7,5% *versus* 9,3%, nos grupos experimental e controle, respectivamente) foram menores no grupo que recebeu terapia padrão associada ao baricitinibe.

Infecções graves e tromboembolismo venoso (TEV) foram registradas em 8,5% e 2,7% dos participantes tratados com baricitinibe associado à terapia padrão, respectivamente, em comparação a 9,8% e 2,5% dos pacientes do grupo controle. A frequência de eventos cardiovasculares adversos graves foi semelhante entre os grupos experimental (1,1%) e controle (1,2%). Não houve relato de perfurações gastrointestinais.

Para os desfechos de segurança, não foram apresentadas medidas de risco e seus respectivos intervalos de confiança e/ou valor de p.

NCT04640168 (ACTT-4)

Trata-se da quarta iteração do estudo *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-4), já citado anteriormente. Nesse ensaio clínico randomizado de fase 3, multicêntrico e duplo-cego, os participantes estão sendo atribuídos aleatoriamente a um dos dois braços: I) rendesivir intravenoso, dexametasona intravenosa e placebo de baricitinibe por via oral; ou II) rendesivir intravenoso, baricitinibe por via oral e placebo de dexametasona.

O estudo tem como objetivo principal avaliar a diferença na proporção de participantes que sobrevivem sem a necessidade de ventilação mecânica invasiva entre os dois braços de tratamento. O ensaio também visa a comparar o estado clínico geral no dia 15 de seguimento em cada grupo, comparando as

diferenças na distribuição dos pacientes de acordo com a escala ordinal de 8 pontos. Essa escala consiste em diferentes estados clínicos que variam de um retorno ao estado inicial pré-COVID-19 e não hospitalizado, até a morte.

No entanto, em notícia publicada em 15 de abril de 2021, no sítio eletrônico do *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID)⁴³, foi informado que o estudo ACTT-4 interrompeu o recrutamento de novos participantes porque atendeu aos critérios pré-definidos de futilidade. Um conselho independente de monitoramento de dados e segurança, que está supervisionando o estudo, se reuniu em 30 de março de 2021 para realizar uma análise parcial dos dados do estudo.

Foi observado que nenhum dos grupos de tratamento foi significativamente melhor do que o outro. O recrutamento continuou e nova reunião foi realizada em 13 de abril de 2021 para uma revisão pré-planejada para futilidade. O conselho concluiu que é improvável que o estudo demonstre uma diferença significativa entre os dois braços, mesmo que continue até o recrutamento previsto de 1.500 participantes.

Assim, o NIAID encerrou as inscrições em 13 de abril de 2021 com pouco mais de 1.000 participantes. O conselho acrescentou ainda que não há problemas de segurança com nenhum dos regimes de tratamento. O cegamento do estudo continuará mantido e o acompanhamento dos participantes já incluídos acontecerá de acordo com o protocolo previsto do estudo.

Os demais estudos com *status* ativo ou encerrado não possuem resultados publicados até o momento: NCT04693026, NCT04890626 (PanCOVID), NCT04373044, NCT04346147 (Covid19COVINIB), NCT04390464 (TACTIC-R), NCT04321993, NCT04381936 (RECOVERY), NCT04891133 (SolidAct) e NCT04832880 (AMMURAVID).

Quadro 6. Principais resultados do estudo ACTT-2 (NCT04401579)²¹ por grupos de tratamento

Desfecho	Tratamento	
	RDV + baricitinibe (N=515)	RDV + placebo (N=518)
Recuperação		
Número de recuperados	433	406
Tempo para recuperação – (mediana em dias, IC 95%)	7 (6 a 8)	8 (7 a 9)
Rate ratio (IC 95%)	1,16 (1,01 a 1,32; p=0,03)	
Mortalidade nos primeiros 14 dias		
Hazard ratio (IC 95%) para dados até o dia 14	0,54 (0,23 a 1,28)	
Número de mortes até o dia 14	8	15
Estimativa de mortalidade no dia 14 (%; IC 95%)	1,6 (0,8 a 3,2)	3,0 (1,8 a 5,0)
Mortalidade durante todo o período do estudo		
Hazard ratio (IC 95%)	0,65 (0,39 a 1,09)	
Número de mortes até o dia 28	24	37
Estimativa de mortalidade no dia 28 (%; IC 95%)	5,1 (3,5 a 7,6)	7,8 (5,7 a 10,6)

RDV: rendesivir.

Quadro 7. Principais resultados do estudo ACTT-2 (NCT04401579)²¹ com análise estratificada de acordo com a classificação *da linha de base* em escala de 8 pontos

Desfecho	Classificação <i>da linha de base</i> na escala de 8 pontos* e grupo de tratamento							
	4		5		6		7	
	RDV+ Baricitinibe (N=70)	RDV+Placebo (N=72)	RDV+Baricitinibe (N=288)	RDV+Placebo (N=276)	RDV+Baricitinibe (N=103)	RDV+Placebo (N=113)	RDV+Baricitinibe (N=54)	RDV+Placebo (N=57)
Recuperação								
Número de recuperados	67	69	262	243	82	73	22	21
Tempo para recuperação (mediana em dias, IC 95%) -	5 (4 a 6)	4 (4 a 6)	5 (5 a 6)	6 (5 a 6)	10 (9 a 13)	18 (13 a 21)	NA (25 a NA)	NA (26 a NA)
Rate ratio (IC 95%)	0,88 (0,63 a 1,23)		1,17 (0,98 a 1,39)		1,51 (1,10 a 2,08)		1,08 (0,59 a 1,97)	
Mortalidade nos primeiros 14 dias								
Hazard ratio (IC 95%) até o dia 14	NA		0,73 (0,16 a 3,26)		0,21 (0,02 a 1,80)		0,69 (0,19 a 2,44)	
Número de mortes até o dia 14	0	0	3	4	1	5	4	6
Mortalidade no dia 14 (%; IC 95%)	0 (NA a NA)	0 (NA a NA)	1,1 (0,4 a 3,4)	1,5 (0,6 a 3,9)	1,0 (0,1 a 6,7)	4,6 (2,0 a 10,8)	7,6 (2,9 a 19,1)	11,3 (5,3 a 23,5)
Mortalidade durante todo o período do estudo								
Hazard ratio (IC 95%)	NA		0,40 (0,14 a 1,14)		0,55 (0,22 a 1,38)		1,00 (0,45 a 2,22)	

Número de mortes até o dia 28	0	0	5	12	7	13	12	12
Mortalidade no dia 28 (%; IC 95%)	0 (NA a NA)	0 (NA a NA)	1,9 (0,8 a 4,4)	4,7 (2,7 a 8,1)	7,5 (3,6 a 15,2)	12,9 (7,7 a 21,3)	23,1 (13,8 a 37,1)	22,6 (12,5 a 36,4)

Tabela adaptada da publicação de Kalil et al., 2021¹⁹. RDV: rendesivir. *Categorias da escala ordinal de 8 pontos: 1: não hospitalizado, sem limitações nas atividades; 2: não hospitalizado, limitação nas atividades e/ou necessidade de oxigênio domiciliar; 3: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar e sem necessidade de cuidados médicos contínuos (usado se a hospitalização foi prolongada por motivos de controle de infecção); 4: hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar, mas exigindo cuidados médicos contínuos (condições médicas relacionadas à Covid-19 ou outras); 5: hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar; 6: hospitalizado, recebendo ventilação não-invasiva ou utilizando dispositivos de oxigênio de alto fluxo; 7: hospitalizado, recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO) e 8: morte.

Quadro 8. Principais resultados do estudo COV-BARRIER (NCT04421027)⁴⁵ por grupos de tratamento

Desfechos	Terapia padrão + baricitinibe (N=764)	Terapia padrão + placebo (N=761)	Medida de efeito (IC 95%)	p-valor nominal
Desfecho primário*				
População 1 [‡]	27,8%	30,5%	OR 0,85 (0,67 a 1,08)	0,18
População 2 [§]	28,9%	27,1%	OR 1,12 (0,58 a 2,16)	0,73
Desfechos secundários				
Mortalidade por todas as causas no dia 28 na população 1 [‡] [n (%)]	62 (8,1)	100 (13,1)	HR 0,57 (0,41 a 0,78)	0,0018
Mortalidade por todas as causas no dia 28 na população 2 [§] [n (%)]	5 (5,2%)	16 (14,7%)	HR 0,31 (0,11 a 0,88)	0,0302
Mortalidade por todas as causas no dia 60 na população 1 [‡] [n (%)]	79 (10,3%)	116 (15,2%)	HR 0,62 (0,47 a 0,83)	0,005
Mortalidade por todas as causas no dia 60 na população 2 [§] [n (%)]	5 (5,2%)	19 (17,6%)	HR 0,27 (0,1 a 0,75)	0,008
Tempo para recuperação (mediana em dias)	10 (9 a 11)	11 (10 a 12)	RR 1,1 (0,99 a 1,24)	0,15
Duração da hospitalização [†]	12,9 (0,40)	13,7 (0,40)	MMQ 0,76 (-1,6 a 0,0)	0,06
Número de dias livre de ventilação [†]	24,5 (0,39)	23,7 (0,39)	MMQ 0,75 (0,0 a 1,5)	0,06

*Progressão, no dia 28, para oxigenioterapia de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou morte. [‡]População 1: todos os participantes do estudo. [§]População 2: participantes com necessidade de suplementação de oxigênio e sem uso de corticosteroide sistêmico no início do estudo. [†]Valores apresentados como média dos mínimos quadrados (erro padrão). OR: *odds ratio*. HR: *hazard ratio*. RR: *rate ratio*. MMQ: diferença média dos mínimos quadrados.

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Quadro 9. Forças e fraquezas do baricitinibe para o tratamento da COVID-19.

Forças	Fraquezas
<p>Ação anti-inflamatória e antiviral;</p> <p>Por meio da inibição da IL-6, o medicamento poderia modular a resposta hiperinflamatória que ocorre nos pacientes em estado grave e, dessa forma, evitar desfechos como a necessidade de ventilação mecânica invasiva e óbito;</p> <p>Baixa ocorrência de efeitos adversos graves em pacientes tratados com baricitinibe associado à terapia padrão ou ao remdesivir, que parecem ser menos frequentes ou semelhantes em relação à terapia padrão ou ao remdesivir em monoterapia;</p> <p>Baixo potencial de interações medicamentosas</p>	<p>Seu uso associado ao remdesivir não demonstrou superioridade na taxa geral de mortalidade quando comparado ao remdesivir em monoterapia.</p> <p>Até o momento, apesar de as evidências científicas disponíveis serem favoráveis ao uso do baricitinibe para tratamento da COVID-19, há somente duas publicações: uma com alta força de evidência, revisada por pares, proveniente de um ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo (ACTT-2) e outra ainda não revisada por pares, proveniente de um ensaio clínico global, randomizado, duplo-cego, de fase 3, controlado por placebo (COV-BARRIER);</p> <p>Custo elevado;</p> <p>Potencial para retardar a eliminação viral e aumentar a vulnerabilidade a infecções nosocomiais secundárias por meio de suas propriedades imunossupressoras;</p> <p>Risco aumentado da ocorrência de tromboembolismo venoso, aspecto ainda pouco compreendido no contexto da COVID-19, mas que pode ser crítico pelo perfil da doença.</p>

Fonte: Elaboração própria.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O baricitinibe, disponibilizado comercialmente pelo nome Olumiant®, é um inibidor seletivo reversível da JAK 1 e JAK 2. É capaz de inibir a via de sinalização JAK-STAT3 e, conseqüentemente, modular a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6.

Em novembro de 2020, a agência reguladora americana FDA autorizou o uso emergencial do baricitinibe, em associação com o antiviral rendesivir (Veklury®), para o tratamento de crianças (≥ 2 anos) e adultos hospitalizados com COVID-19²⁰, sob suplementação de oxigênio, ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). O uso emergencial do baricitinibe em associação ao rendesivir também foi autorizado no Japão. Não foi identificada autorização de uso emergencial do baricitinibe em monoterapia. Essas autorizações basearam-se nos resultados do ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NCT04401579), conduzido pelo *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) e denominado *Adaptive Covid-19 Treatment Trial* (ACTT-2)²¹. Até o momento, esse é o único ensaio sobre o baricitinibe com resultados completos publicados após revisão por pares.

Os resultados do estudo ACTT-2²¹ sugerem que a combinação de baricitinibe e rendesivir foi superior ao uso do rendesivir em monoterapia, tanto na redução do tempo de recuperação como na aceleração da melhora no estado clínico. A redução do tempo para recuperação foi moderada, de apenas um dia em relação aos pacientes que usaram somente rendesivir. No entanto, pacientes que requerem oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva durante a hospitalização parecem se beneficiar mais do tratamento combinado de baricitinibe e rendesivir, com uma redução no tempo de recuperação de 18 para 10 dias. A taxa de mortalidade e a evolução para ventilação mecânica foi significativamente menor no grupo tratado com a combinação baricitinibe e rendesivir em comparação ao rendesivir em monoterapia.

No início de maio de 2021, foram publicados no formato de *preprint* os resultados do estudo COV-BARRIER (NCT04421027), o primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia e a segurança do baricitinibe combinado à dexametasona ou a qualquer outro tipo de terapia padrão para a COVID-19. Observou-se que o baricitinibe em combinação à terapia padrão não reduziu o desfecho de progressão da doença, mas demonstrou redução significativa da mortalidade em 28 e 60 dias de seguimento.

Desta forma, os achados do estudo COV-BARRIER e do estudo ACCT-2 sugerem que o baricitinibe apresenta efeitos sinérgicos com outros tipos de terapia padrão, incluindo rendesivir e dexametasona.

Diversos ensaios clínicos sobre o uso do baricitinibe em monoterapia ou associado a outros medicamentos estão em andamento. As evidências geradas a partir desses estudos poderão subsidiar futuras avaliações sobre a eficácia e segurança do uso do baricitinibe para o tratamento da COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de medicamentos registrados. [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=olumiant>
2. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*. Abril de 2020;20(4):400-402.
3. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. Agosto de 2020; 40(8):843-856.
4. European Medicines Emergency [Internet]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/olumiant-epar-medicine-overview_en.pdf
5. Ministério da Saúde. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>
6. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
7. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
8. Brasil. Secretarias Estaduais de Saúde. Coronavírus no Brasil. Disponível em: https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html
9. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
10. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Emergency Medicine*. Abril de 2020;58(4):711–2.
11. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*. Abril de 2021;9(4):407–18.
12. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and META-ANALYSIS. *Rev Med Virol*. Novembro de 2020;30(6):1–9.
13. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Molecular Medicine*. Agosto de 2020;12(8):e12697

14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Maio de 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileiras_COVID_Capitulo_2_CP_37.pdf
15. Clarivate Analytics. Baricitinib Cortellis. 2021.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de medicamentos. [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351052927201722/?substancia=26199>
17. Relatório de recomendação: Baricitinibe (Olumiant®) para pacientes com Artrite Reumatoide ativa, moderada a grave. [Internet]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Baricitinibe_Artrite_Reumatoide_510_2020_FINAL.pdf
18. European Medicines Agency. [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant#authorisation-details-section>
19. European Medicines Agency. [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>
20. Food and Drug Administration. [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/143822/download>
21. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. The New England Journal of Medicine. Março de 2021;384(9):795-807.
22. Food and Drug Administration. [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/143823/download>
23. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. [Internet]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html>
24. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. [Internet]. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/files/000235590.pdf>
25. European Medicines Agency. [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-olumiant-hospitalised-covid-19-patients-requiring-supplemental-oxygen>
26. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. [Internet]. Disponível em: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An>

27. NIH COVID-19 Treatment Guidelines - The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Baricitinib for the Treatment of Adults with COVID-19. [Internet]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-baricitinib/>
28. EUnetHTA Rolling Collaborative Review (RCR18) Authoring Team. Baricitinib for the treatment of COVID-19 [Internet]. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2021. 28 p. Disponível em: https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19_RCR18_Baricitinib_v-6.0.pdf
29. AIHTA Policy Brief N.:002_V13 2021: COVID-19, HSS/Horizon Scanning, Living Document [Internet]. Austria; Abril de 2021. Disponível em: https://eprints.aihta.at/1234/122/Policy_Brief_002_Update_05.2021.pdf
30. Clinical Trials [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
31. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/ictrp/en/>
32. German Clinical Trials Register. [Internet]. Disponível em: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=start
33. EU Clinical Trials Register [Internet]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
34. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Internet]. Disponível em: <https://www.anzctr.org.au/Default.aspx>
35. Cochrane COVID-19 Study Register [Internet]. Disponível em: <https://covid-19.cochrane.org/>
36. Chinese Clinical Trial Registry. [Internet]. Disponível em: <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ongoing Trials for Drugs in the Prevention and Treatment of COVID-19. [Internet]. Disponível em: <https://covid.cadth.ca/treatment/ongoing-trials-for-drugs-in-the-prevention-and-treatment-of-covid-19/>
38. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [Internet]. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br>
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/arquivos/ensaios-clinicos-covid.pdf>
40. Integrity. [Internet]. Disponível em: <https://integrity.clarivate.com/integrity/xmlxsl/>
41. Cortellis. [Internet]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>
42. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19

moderate pneumonia; multicentre study. *Journal of Infection*. Outubro de 2020;81(4):647-679.

43. National Institutes of Health. NIH closes enrollment in trial comparing COVID-19 treatment regimens. [Internet]. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-closes-enrollment-trial-comparing-covid-19-treatment-regimens>

44. Lilly Investors. Lilly and Incyte announce results from the Phase 3 COV-BARRIER study of baricitinib in hospitalized COVID-19 patients [Internet]. Disponível em: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-and-incyte-announce-results-phase-3-cov-barrier-study>

45. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. *Preprint*. doi.org/10.1101/2021.04.30.21255934

APÊNDICES

Apêndice 1

A pesquisa por documentos de agências de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada no dia 29/04/2021, com atualização em 02/06/2021, e incluiu as seguintes instituições:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra;
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá;
Scottish Health Technologies Group (SHTG) – Escócia;
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Austrália;
Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) – Alemanha;
Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) – Áustria;
European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA);
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) – Colômbia;
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) – Argentina;
National Institute of Health (NIH) - Estados Unidos

Apêndice 2

Estratégia de busca na base de dados *Medline* via *Pubmed*

Data: 18/04/2021 (data de atualização: 02/06/2021)

```
(((((("Coronavirus"[Mesh]) OR ((coronavirus* or coronavirus* or coronavirinae* or Coronavirus* or Coronovirus* or Wuhan* or Hubei* or Huanan or "2019-nCoV"[Title/Abstract] or 2019nCoV or nCoV2019 or "nCoV-2019"[Title/Abstract] or "COVID-19"[Title/Abstract] or COVID19 or "CORVID-19"[Title/Abstract] or CORVID19 or "WN-CoV"[Title/Abstract] or WNCov or "HCoV-19"[Title/Abstract] or HCoV19 or CoV or "2019 novel*"[Title/Abstract] or Ncov or "n-cov"[Title/Abstract] or "SARS-CoV-2"[Title/Abstract] or "SARSCoV-2"[Title/Abstract] or "SARSCoV2"[Title/Abstract] or "SARSCoV2"[Title/Abstract] or SARSCov19 or "SARS-Cov19"[Title/Abstract] or "SARSCov-19"[Title/Abstract] or "SARS-Cov-19"[Title/Abstract] or Ncovor or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese*))) OR (((respiratory*[Title/Abstract] AND (symptom*[Title/Abstract] OR disease*[Title/Abstract] OR illness*[Title/Abstract] OR condition*))[Title/Abstract] OR "seafood market*[Title/Abstract] OR "food market*"[Title/Abstract] AND (Wuhan*[Title/Abstract] OR Hubei*[Title/Abstract] OR China*[Title/Abstract] OR Chinese*[Title/Abstract] OR Huanan*))[Title/Abstract])) OR ("severe acute respiratory syndrome*"[Title/Abstract])) OR (((outbreak*[Title/Abstract] OR wildlife*[Title/Abstract] OR pandemic*[Title/Abstract] OR epidemic*))[Title/Abstract] AND (China*[Title/Abstract] OR Chinese*[Title/Abstract] OR Huanan*))[Title/Abstract])) OR ((corona*[Title/Abstract] OR corono*))[Title/Abstract] AND (virus*[Title/Abstract] OR viral*[Title/Abstract] OR virinae*))[Title/Abstract])) AND ((baricitinib) OR (olumiant) OR (LY3009104)) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
```

Estratégia de busca na base de dados *Embase*

Data: 21/04/2021 (data de atualização: 02/06/2021)

```
('coronavirus disease 2019'/mj OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab OR '2019-ncov disease':ti,ab OR '2019-ncov infection':ti,ab,kw OR 'covid':ti,ab OR 'covid 19':ti,ab OR 'covid 2019':ti,ab OR 'covid-19':ti,ab OR 'covid19':ti,ab OR 'sars coronavirus 2 infection':ti,ab OR 'sars-cov-2 disease':ti,ab OR 'sars-cov-2 infection':ti,ab OR 'sars-cov2 disease':ti,ab OR 'sars-cov2 infection':ti,ab OR 'sarscov2 disease':ti,ab OR 'sarscov2 infection':ti,ab OR 'wuhan coronavirus disease':ti,ab OR 'wuhan coronavirus infection':ti,ab OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'ncov 2019 disease':ti,ab OR 'ncov 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 disease':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019 infection':ti,ab OR 'novel coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'novel coronavirus infection 2019':ti,ab) AND AND ('baricitinib'/ exp OR 'olumiant'/ exp OR 'LY3009104':ti,ab)
```