



Ata da 6ª Reunião Extraordinária da Conitec

Membros do Plenário – 21 de outubro de 2021

Presentes: SCTIE, SE, SGTES, SAES, SAPS, SVS, SESAI, CFM, CNS, CONASS, CONASEMS, Anvisa e ANS.

Ausentes: Nenhum.

Tendo em vista a pandemia da Covid-19 e as orientações de enfrentamento a esta doença estabelecidas pelo Ministério da Saúde, as reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 88ª, em formato integralmente virtual. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

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

Solicitação: Elaboração.

Demandante: Ministro da Saúde.

Origem da demanda: Ministério da Saúde.

Apreciação inicial do PCDT/DDT: Inicialmente, o representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) conclamou o Plenário e colaboradores da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) a guardarem a confidencialidade dos documentos e das reuniões da Conitec. A representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) concordou e informou que solicitou à Diretoria de Integridade (DINTEG/MS) investigação sobre o vazamento dos documentos para a imprensa. Destacou que a Lei é muito clara sobre o papel da Conitec como órgão assessor do Ministério da Saúde (MS), atuando a partir de demandas, e que a gravação da reunião do Plenário fica disponível no YouTube no máximo após uma semana da ocorrência da reunião. O Plenário se solidarizou com o representante do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (Conasems), o qual prestou depoimento à Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI), parabenizando-o pelo compromisso com a confidencialidade do processo e por reforçar a importância da Conitec para o Sistema Único de Saúde (SUS). O Prof. Dr. Carlos Carvalho declarou apoio à Conitec e ao representante do Conasems, explicando que sempre destacou o caráter técnico da Conitec e do Grupo Elaborador. O representante do Conasems agradeceu o apoio, a confiança e o respeito de todos e reforçou a importância da Conitec para sociedade. A segunda suplente do Conasems reiterou a confiança no trabalho técnico da Conitec e do Grupo



Elaborador envolvido na elaboração de todas as Diretrizes que abordam o tratamento da Covid-19. Ainda, solicitou que o Grupo Elaborador destacasse, durante a apresentação, a diferença que o estudo recém-publicado, que motivou a retirada das Diretrizes da pauta da última reunião ordinária, trouxe ao documento. A técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) fez uma breve contextualização sobre o funcionamento da Conitec, o fluxo de elaboração de Protocolos e Diretrizes e as Diretrizes em pauta, que versam sobre o tratamento de pacientes com Covid-19, elaboradas por grupo elaborador específico, e apreciadas pela Conitec. Foi informado que a Conitec foi criada pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, e é composta por um Plenário e por uma Secretaria-Executiva. O Plenário é o fórum responsável por assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde no SUS, bem como na elaboração ou atualização de Protocolos e Diretrizes, enquanto a Secretaria-Executiva é responsável pela gestão e coordenação das atividades da Comissão, da emissão de relatórios técnicos e da elaboração e atualização dos Protocolos e Diretrizes. A elaboração de Protocolos e Diretrizes, feita por Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), selecionados e contratados pela SCTIE/MS, e a apreciação de Diretrizes ou Protocolos pela Conitec ocorre a partir de uma demanda, a qual pode ser interna; a partir da incorporação de uma tecnologia (a partir de relatórios específicos também previamente elaborados por NATS selecionados e contratados pela SCTIE/MS); ou pela atualização de Protocolos ou Diretrizes já existentes, prevista em lei. O processo de elaboração de Diretrizes ou Protocolos é longo, envolve diversas atividades e é coordenado por um Comitê Gestor, responsável por, entre outras funções, organizar reuniões e proceder as correções apontadas e a diagramação dos documentos. A elaboração dos Protocolos e Diretrizes é conduzida por um Grupo Elaborador, formado por pesquisadores, especialistas e representantes de sociedade médicas responsáveis por analisar as evidências científicas de forma independente. Uma vez finalizado o processo de elaboração, os Protocolos e Diretrizes são apreciados pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, sob a coordenação do DGITS, para, em seguida, serem apreciados pela Conitec. Após a apreciação inicial, o documento segue para Consulta Pública, disponível por 10 dias, quando em caráter de urgência. O Grupo Elaborador revisa as contribuições e procede às alterações no documento, se apontadas, retornando o documento para apreciação final pela Conitec. Após esta recomendação, o documento é mais uma vez avaliado pela SCTIE e pela secretaria finalística e editado para publicação no Diário Oficial da União. Todo o processo segue o roteiro estabelecido pela Portaria nº 375/SAS/MS, de 10/11/2009, e a publicação vigente do Ministério da Saúde *Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas*. A técnica acrescenta que, em relação



às Diretrizes Brasileiras que versam sobre o tratamento do paciente com Covid-19, além daquelas apresentadas na atual reunião, já foram elaboradas e apreciadas, recebendo recomendação favorável pela Conitec, os quatro capítulos das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19. Foram apresentados o número de reuniões do Grupo Elaborador especificamente montado para a elaboração dessas Diretrizes, bem como as datas de avaliação de cada documento na Subcomissão e na Conitec. Destacou que estão em processo de elaboração as Diretrizes Brasileiras para Tratamento da Síndrome Pós-Covid-19 (título provisório). Na apresentação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, foram descritos introdução, objetivo, metodologia de elaboração, códigos da CID-10 contemplados e os critérios de elegibilidade. Durante pandemias, como a de Covid-19, há uma tendência no uso de medicamentos baseado em resultados de estudos pré-clínicos ou estudos observacionais com relevantes limitações. Entretanto, experiências anteriores demonstraram que essas intervenções podem resultar em benefícios bastante inferiores ao esperado. Assim, é necessário fornecer orientações para o cuidado ideal dos pacientes com Covid-19, promovendo o alcance de melhores resultados clínicos. Em relação à metodologia de elaboração das referidas Diretrizes, foi adotada a adaptação de recomendações a partir de diretrizes nacionais e internacionais existentes, utilizando a metodologia GRADE *Adolopment*, acompanhado de buscas estruturadas adicionais em bases de dados por Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), *pre prints* e comunicados à imprensa de resultados de ECR. A síntese de evidência foi feita por meta-análise de efeitos aleatórios, combinando os resultados em risco relativo (RR) ou diferença de médias (DM), com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. As tecnologias selecionadas para avaliação foram: anticoagulantes, azitromicina, anticorpos monoclonais, budesonida, colchicina, cloroquina e hidroxicloroquina, corticosteroides sistêmicos, ivermectina, nitazoxanida e plasma convalescente. No desenvolvimento das recomendações, foram consideradas as evidências para cada um dos medicamentos avaliados em relação aos seus 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. As recomendações foram consolidadas por um painel de especialistas, composto por 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 recomendações sobre as tecnologias avaliadas são apresentadas nas Diretrizes segundo a certeza da evidência graduada de acordo com o GRADE e a força da recomendação,



categorizada em Recomendamos e Sugerimos. Estão contemplados adultos de ambos os sexos, com suspeita clínica ou diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2. As Diretrizes não abrangem gestantes e pacientes em tratamento hospitalar. Na sequência, o representante do Grupo Elaborador retomou a explicação sobre o processo de elaboração das Diretrizes e deu continuidade à apresentação do tema. Destacou que as diretrizes nacionais e internacionais consultadas foram utilizadas como linha de base para, a partir dessas informações, contextualizá-las para a necessidade brasileira e atualizar as buscas por estudos primários. Em relação às recomendações feitas nas Diretrizes, não há medicamento específico recomendado para tratamento ambulatorial do paciente com Covid-19. Além da certeza da evidência, também foram apresentadas as justificativas e critérios que subsidiaram o painel de especialistas em suas recomendações, bem como as alterações em relação ao documento anteriormente enviado ao Plenário. Em resumo, as Diretrizes recomendam não utilizar anticoagulantes no tratamento ambulatorial do paciente com Covid-19, considerando que, além de não existir benefício, a anticoagulação está associada ao aumento do risco de eventos hemorrágicos, o que pode ser ainda mais desafiador em contexto ambulatorial. De forma semelhante, as Diretrizes sugeriram não utilizar azitromicina, budesonida, colchicina, ivermectina, nitazoxanida e plasma convalescente no tratamento ambulatorial do paciente com Covid-19. Também recomendam não utilizar corticosteroides sistêmicos no tratamento ambulatorial do paciente com Covid-19, não sendo esta recomendação graduada, uma vez que não existem estudos com essa população, devendo ser utilizado apenas no tratamento hospitalar do paciente com Covid-19 que está sob oxigenioterapia. O uso de cloroquina ou hidroxicloroquina no tratamento ambulatorial do paciente com Covid-19 não é recomendado, sendo uma recomendação forte, com certeza da evidência moderada. Em relação aos anticorpos monoclonais, não houve recomendação (certeza da evidência moderada), salientando que esta recomendação foi modificada em relação ao documento enviado ao Plenário anteriormente. Embora o artigo recém-publicado sobre a associação dos anticorpos casirivimabe +imdevimabe não tenha modificado as evidências, pois os resultados apresentados no *pre print* do estudo, já incluídos na versão anterior do documento, o Grupo Elaborador discutiu as incertezas em relação ao benefício com o uso de anticorpos: apresentam redução em cerca de 70% na taxa de hospitalização dos pacientes com Covid-19, mas os estudos avaliaram apenas pacientes não vacinados contra o SARS-CoV-2 e foram conduzidos em localidades com diferentes perfis de variantes do novo coronavírus, sendo incerto seu benefício no Brasil. Ainda, foram considerados os custos e as limitações de disponibilidade e implementação desses medicamentos. Por fim, o Grupo Elaborador sugeriu que a Conitec reavaliasse, em momento oportuno, os anticorpos monoclonais à luz do cenário



atual, uma vez que é a única tecnologia que demonstrou algum benefício na população-alvo. Destacou que essas recomendações não se aplicam ao uso dos medicamentos avaliados quando há outra indicação clínica específica e que se tratam de Diretrizes que visam a apoiar a prática assistencial, de caráter não obrigatório, e que não retiram a autonomia do profissional médico. O Prof. Carlos Carvalho complementou que o Grupo Elaborador trabalhou de forma rápida para apresentar o documento ao Plenário da Conitec em tempo hábil. Após o exposto, o tema foi discutido pelo Plenário da Conitec. A representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS) questionou se algum representante da Secretaria Extraordinária de Enfrentamento da covid-19 (SECOVID) estava presente à reunião, o que não foi identificado. Ainda, questionou alguns aspectos no processo de elaboração das Diretrizes: a) ausência de revisão sistemática com pergunta PICO (acrônimo para P: população; I: intervenção; C: comparação; O: desfecho/*outcome*) estruturada; b) ausência de informação sobre a avaliação dos medicamentos de forma isolada ou em associação; c) não inclusão de alguns estudos recentemente publicados e de revisões sistemáticas e meta-análises; d) dúvida sobre a participação no processo de elaboração de especialistas que não costumam atender pacientes ambulatorialmente, como os médicos intensivistas e os cirurgiões vasculares; e) dúvida sobre quais as “condutas variáveis tomadas à luz das evidências atualmente disponíveis” e se foram comparadas entre si e com as diretrizes ambulatoriais em pauta; g) dúvida sobre os critérios adotados para a seleção das diretrizes básicas utilizadas; h) utilização das diretrizes elaboradas pela sociedade europeia, que abordam tratamento hospitalar e não ambulatorial; i) consideração do contexto para anticorpos monoclonais, mas não para as demais tecnologias incluídas nas diretrizes em pauta; j) inclusão apenas de ensaios clínicos randomizados para uma doença aguda, progressiva e potencialmente letal, o que considerou ser antiético e moralmente injustificável; k) considerar níveis de evidência de certeza baixa ou moderada como decisiva, quando o pode ser para o sim ou para o não, quando não “condicional”. Destacou que o GRADE *Adolopment* não é uma metodologia comumente utilizada no âmbito da Conitec, tendo sido utilizada em poucas outras Diretrizes elaboradas pelo Ministério da Saúde, como as do Parto Normal e da Operação Cesariana); sugeriu retirar do texto o termo “nível”, já que não existe gradação do cuidado, usando “no âmbito de” ou simplesmente “ambulatorial”, e ressaltou a importância da autonomia do médico e dos pacientes, não competindo à Conitec discutir sobre isso nem sobre o caráter experimental – prerrogativas exclusiva do CFM -, nem discutir sobre medicamentos de uso *off label* – que sequer se admitem para análise por esta Comissão – e mencioná-los em Diretrizes. Por fim, apontou que o documento mais é um apanhado de avaliação de tecnologias avaliadas isoladamente, apenas negando o seu uso, e questionou o que



as Diretrizes recomendam fazer, uma vez que objetiva orientar gestores e profissionais da saúde para o cuidado ambulatorial de pacientes com Covid-19, e todos os medicamentos avaliados receberam recomendação contra o uso, sendo um contrassenso, inclusive, excluir grávidas, bem como ter critérios de exclusão no documento. O representante porta-voz do Grupo Elaborador explicou que: a) pacientes grávidas foram excluídas da abrangência das referidas Diretrizes, pois existia outro documento desenvolvido pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) voltado para essa população específica; b) os critérios de elegibilidade foram definidos antes do desenvolvimento das recomendações, seja para o uso ou não uso de uma intervenção; c) o processo de elaboração das referidas Diretrizes foi ainda mais sistemático do que o realizado para as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar, não sendo questionado pelo Plenário naquele momento. Sobre anticorpos monoclonais, explicou que: a) a recomendação sobre o uso de tais medicamentos depende de possível avaliação futura pelo Plenário, pois estar disponível no SUS é um fator determinante para recomendar o medicamento nas Diretrizes; b) o uso desses medicamentos deve seguir a posologia indicada em bula para tratamento da Covid-19, sendo a mediana de tempo de tratamento nos estudos clínicos de três dias; c) o fato de a Conitec não ter recomendado a incorporação de anticorpos monoclonais não impede que estados e municípios tenham decisões diferentes, o que foi considerado pelo Grupo Elaborador, além das questões relacionadas com a capacidade produtiva e com a rede assistencial disponível para implementar a tecnologia. A representante da SAES explicou que, se há incerteza nas evidências, não deveriam ser discutidas a avaliação econômica, logística ou disponibilidade da tecnologia e que as Diretrizes não versam sobre a prerrogativa dos municípios e estados na incorporação de tecnologia em suas respectivas áreas de gestão. A representante da SCTIE complementou que o Grupo Elaborador entendeu que há evidência científica para os anticorpos monoclonais, demonstrando que reduziram em cerca de 70% as hospitalizações, sendo os únicos medicamentos com indicação em bula para Covid-19 no Brasil e que a Conitec pode decidir se vai reavaliar ou não tais medicamentos. O representante do Conasems tratou sobre a importância das Diretrizes para os gestores, secretários e profissionais da saúde e a sociedade, reforçando a necessidade de que o processo metodológico apresentado seja detalhado, pois o método é robusto e consistente. Ainda, questionou se caberia a elaboração de perguntas PICO no desenvolvimento de Diretrizes e solicitou que fosse discutida a efetividade dos anticorpos monoclonais no Brasil. O representante porta-voz do Grupo Elaborador respondeu que o início do tratamento com os anticorpos monoclonais deve ser realizado dentro do tempo especificado, o que torna o seu uso crítico em um contexto em que o paciente pode receber o diagnóstico de Covid-19 após este período, sendo esses aspectos considerados no desenvolvimento das



Diretrizes. Ainda, as evidências sempre têm algum grau de componente indireto, sendo necessário verificar se os resultados podem ou não ser generalizáveis, o que ocorreu na avaliação dos efeitos dos anticorpos monoclonais em pacientes infectados por diferentes variantes virais, em população vacinada e a capacidade de implementação no SUS. A representante da SCTIE pontuou que, quando o Plenário discutiu os primeiros anticorpos monoclonais para Covid-19, logo após aprovação pela Anvisa, a empresa produtora tinha uma capacidade limitada de produção do medicamento, os pacientes de alto-risco estavam sendo vacinados e não havia dados sobre a efetividade nesse grupo. O representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) manifestou apoio e respeito pela Conitec e ao representante do Conasems, tendo sido afluído no Conass uma discussão sobre como são trazidas as demandas prioritárias para o Plenário. Quanto às Diretrizes, questionou como a Conitec trataria o apontamento sobre os anticorpos monoclonais, pois o documento, se aprovado, teria uma lacuna em relação a esses medicamentos. Ainda, pontuou que deve ser revisto o termo casirivimabe no texto, pois está escrito de forma incorreta. O segundo suplente do Conass explicou que há uma diferença entre individualização clínica e autonomia da decisão médica, sendo as Diretrizes guias para decisão médica, a qual deve ser individualizada, considerando as características clínicas e valores e preferências dos pacientes, o que torna preocupante constar nas Diretrizes uma menção sobre autonomia médica, pois, além de desnecessário, pode gerar dúvidas e interpretações equivocadas, devendo ser retirada. Sobre a associação dos anticorpos monoclonais, pontuou que se trata de uma questão complexa e que a recomendação fraca, pelo GRADE, contemplaria os problemas de factibilidade e de aspectos econômicos. Destacou a importância de se diferenciar a generalização e representatividade dos estudos clínicos e que a discussão deve ser sobre a qualidade do ensaio clínico dos anticorpos monoclonais avaliados, sendo também necessária a realização de uma avaliação de custo-efetividade. A segunda suplente do Conasems pontuou que, durante a avaliação da associação dos anticorpos casirivimabe com imdevimabe pelo Plenário, foram discutidas questões sobre a efetividade desses medicamentos, sendo necessário mais estudos para reavaliação pela Conitec. Ainda, sugeriu que a recomendação presente nas Diretrizes sobre tais medicamentos fosse aquela apresentada na versão anterior do documento, pois as Diretrizes são atualizadas continuamente, não sendo possível deixar de decidir sobre as Diretrizes na presente reunião. O representante da Secretaria Executiva (SE) parabenizou a apresentação do representante do Conasems na CPI. Sobre as Diretrizes, pontuou que: a) é provável que o uso de anticorpos monoclonais encontre limitações devido à capacidade produtiva, sendo possivelmente indicado a um subgrupo da população (nicho); b) existem dúvidas sobre como o texto das Diretrizes será



compreendido pelos profissionais da saúde que atuam diretamente no cuidado dos pacientes com Covid-19, pois diretrizes dão orientações e as diretrizes em pauta não dizem o que orientam; c) os quadros clínicos de Covid-19 são variados na atenção ambulatorial, assim como seu tratamento, e as Diretrizes precisam abordar tal variabilidade, não podendo estar focadas em não usar determinados medicamentos, mas, no mínimo, separando os pacientes por grupos de inflamados e não inflamados ou em oligosintomáticos ou outros; d) embora a anticoagulação e corticoterapia apresentem riscos, em algumas regiões do Brasil, não será possível que o paciente seja atendido em hospitais, sendo necessária a administração desses medicamentos em âmbito ambulatorial; e) também há diferenças no uso de anticoagulantes orais e no uso do marcador D-dímero; f) a discussão deveria ser sobre a associação dos medicamentos, pois, normalmente, não são utilizados de forma isolada; g) estudos observacionais deveriam ser considerados, pois, em cenários de pandemia, são escassos os ensaios clínicos randomizados e controlados com tamanho amostral adequado; h) deveriam ter sido consultadas também diretrizes da China e Índia, por serem países com populações grandes, como o Brasil; i) não ficou evidente a diferença de cores e categorias utilizadas na figura apresentada, pois as evidências são baixas para os medicamentos avaliados; j) a conclusão sobre a azitromicina, aumentando a possibilidade de intubação orotraqueal, foi audaciosa, considerando o tamanho do estudo e dado o conhecimento sobre o medicamento, e contradiz a afirmativa sobre o uso de corticoide; k) não cabem às Diretrizes recomendarem sobre o que deve ou não ser abordado em estudos clínicos. Por fim, pontuou que é crítico recomendar contra o uso de qualquer intervenção em Diretrizes, devendo ser realizado apenas quando se conhece o efeito deletério do medicamento e considerando todas as características das diferentes regiões do Brasil, e sugeriu que o Grupo Elaborador categorizasse o tratamento ambulatorial em um intervalo de, no mínimo, 3 a 5 dias, para distinguir até quando um tratamento precoce funciona. O Prof. Carlos Carvalho explicou que, no desenvolvimento de todas as Diretrizes, foram consideradas as diversas realidades brasileiras e não apenas aquelas encontradas nos grandes centros de saúde; que as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial abordam o atendimento pré-hospitalar e orientações sobre pacientes hospitalizados estão disponíveis no Capítulo 1 das Diretrizes que versam sobre o tratamento hospitalar. Ainda, pontuou que é necessário orientar aquilo que não deve ser feito pelos profissionais da saúde na atenção ambulatorial, pois há riscos de eventos adversos no uso dos medicamentos, além de não apresentarem benefícios clínicos no tratamento da Covid-19. O representante da SE reforçou que o tratamento ambulatorial não é necessariamente pré-hospitalar, que nem sempre existe disponibilidade de hospitais e que, para o uso de qualquer medicamento, o médico deve orientar sobre os eventos adversos,



interações e cuidados para grupos especiais. O representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) agradeceu os esclarecimentos realizados pelo Prof. Carlos Carvalho e reforçou que medicamentos *off-label* não devem ser discutidos pela Conitec, sendo importante orientar os profissionais da saúde sobre a não utilização de medicamentos que oferecem mais riscos do que benefícios no tratamento ambulatorial do paciente com Covid-19 e que a sociedade brasileira necessita das Diretrizes. A representante da SCTIE comentou que a recomendação sobre os anticorpos monoclonais deveria ser mantida como apresentada nas Diretrizes e que a Conitec deve decidir se irá ou não reavaliar tais medicamentos. A primeira suplente da SCTIE se solidarizou com o representante do Conasems e explicou que a Conitec segue todos os trâmites legais que a rege. Sobre as Diretrizes, uma vez que o método de elaboração foi questionado, solicitou ao representante do Grupo Elaborador que explicasse sobre as diferenças em relação a outros métodos e as razões contextuais para aplicação do método escolhido. Ainda, pontuou que as Diretrizes foram elaboradas em três meses, o que se considera extremamente rápido quando comparado ao tempo despendido para a atualização de Protocolos e que o processo de elaboração seguiu todos as etapas formais, sendo as indicações de sociedades e associações obtidas formalmente, com assinatura de termos de confidencialidade e com avaliação das Diretrizes pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, a qual contou com a participação de representante da SAES. O Grupo Elaborador foi heterogêneo, idôneo e buscou por evidências científicas e que o Plenário sempre solicita que sejam a partir de ensaios clínicos. O representante da Secretaria de Vigilância à Saúde (SVS) agradeceu o retorno rápido das Diretrizes ao Plenário da Conitec e pontuou que o documento foi avaliado pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, sendo analisados o método e as evidências, com posicionamento de áreas técnicas, inclusive da SAES, mostrando a qualidade do documento. As Diretrizes fazem parte de um conjunto de Diretrizes que abordam o tratamento do paciente com Covid-19, estando muito claro quanto ao seu formato e rigor técnico, com a demonstração das melhores evidências disponíveis no momento. Por fim, concordou que os anticorpos monoclonais precisam ser rediscutidos pela Conitec, com atualização desse tópico em momento oportuno. A representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) parabenizou o desenvolvimento das Diretrizes, destacou que não possui dúvidas sobre o método de elaboração e concordou com a retirada da menção sobre a autonomia médica no texto e com a rediscussão dos anticorpos monoclonais pela Conitec. A segunda suplente do Conasems concordou que é necessário informar os profissionais médicos de que existem evidências suficientes para orientar contra o uso de determinados medicamentos e que os profissionais da saúde que atuam diretamente no cuidado ao paciente com Covid-19 estavam representados no Grupo



Elaborador, pois este contou com membros da Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade e demais sociedades médicas no Brasil. Por fim, considerou que demais dúvidas sobre o processo metodológico poderiam ser dirimidas após a Consulta Pública, mantendo a avaliação dos anticorpos monoclonais como foi apresentada e devendo ser retirada a menção sobre autonomia médica no texto. A representante da SAES pontuou que, se houvesse consenso, a reunião não teria se estendido por tanto tempo, devendo ser retirada do texto a menção sobre a autonomia médica e sobre o que deve ou não ser avaliado em estudos clínicos e que, do ponto de vista editorial, as Diretrizes Hospitalares já publicadas sobre o tratamento da Covid-19 deveriam ser mencionadas no documento avaliado. Ainda, questionou que todas as avaliações e recomendações foram apresentadas sobre o uso de medicamento isolado e não associados e que o processo de elaboração, embora tenha sido legítimo e formal, contou com um Grupo Elaborador que não é um Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) e utilizou o GRADE *Adolopment*. As Diretrizes não fazem recomendação sobre o uso de nenhum medicamento ou cuidado, o que é controverso, não havendo consenso e que, diante de uma doença aguda, progressiva e fatal, não se deveria publicar Diretrizes que nada recomendam, pois seria confuso para os profissionais da saúde e a população. O segundo suplente do Conass explicou que existem diretrizes sobre o que não se deve fazer, citou o exemplo do movimento *Choosing Wisely* dentro da Medicina Baseada em Evidências e concluiu que existe embasamento científico para as Diretrizes Brasileiras apresentadas. O representante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) explicou que, quando se incorpora ou recomenda medicamentos de uso *off-label*, não há o compromisso das empresas com a farmacovigilância e acompanhamento dos eventos adversos, não devendo ser abordados nas Diretrizes. A representante da SCTIE explicou que não é recomendado o uso de medicamentos *off-label* nas Diretrizes. O representante da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação em Saúde (SGTES) ponderou que a categorização dos medicamentos na figura apresentada ficou confusa e que a avaliação dos medicamentos *off-label* deveria ser feita pela Anvisa e não pela Conitec, não tendo consenso sobre as evidências disponíveis. O representante da SE destacou que a Conitec não é um fórum de especialistas, que as recomendações do Plenário têm impacto na gestão pública da saúde e não somente na atuação do médico e que não há consenso sobre as evidências disponíveis. Em resposta aos questionamentos o representante do Grupo Elaborador explicou que: a) o Hospital Moinhos de Vento (HMV) é um NATS vinculado à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), sendo responsável por conduzir o processo metodológico das Diretrizes; b) o novo manual metodológico que aborda o GRADE *Adolopment* está em fase de publicação; c) o método foi acordado inicialmente com todo o Grupo Elaborador



e o processo foi validado e acompanhado pela Secretaria-Executiva da Conitec; d) além de robustez metodológica, o processo de elaboração das Diretrizes envolveu a representação de sete sociedades médicas, além de áreas técnicas do Ministério da Saúde e de profissionais favoráveis aos tratamentos contraindicados nas Diretrizes – o que estará documentado no relatório final; e) o GRADE *Adolopment* envolve a adoção, adaptação e desenvolvimento de recomendação a partir de diretrizes elaboradas com qualidade adequada, uma vez que tais diretrizes utilizam as mesmas evidências científicas subjacentes disponíveis, pois os estudos clínicos são os mesmos; f) foram elaboradas questões PICO, mas que, diferentemente daquelas utilizadas em revisões sistemáticas, as questões clínicas em diretrizes devem responder se deve-se usar ou não uma intervenção, não sendo limitadas a um único desfecho; g) foram revisadas as diretrizes, bem como os estudos que as subsidiaram e realizadas buscas complementares por novos estudos; h) a revisão foi conduzida de forma sistemática, embora não tenha sido realizada em duplicata por dois revisores independentes devido ao curto período de tempo; i) as revisões sistemáticas publicadas foram consideradas para identificar novos estudos clínicos; j) foram realizadas meta-análises dos estudos primários, bem como novas avaliações do GRADE, sendo validado com o painel de especialistas; k) as diretrizes da sociedade europeia consultadas abordavam também sobre o tratamento de pacientes na atenção ambulatorial (*outpatients*), não sendo utilizadas diretrizes que versavam apenas sobre o tratamento hospitalar de pacientes com Covid-19; l) foram selecionadas as diretrizes a partir da plataforma e-Covid-RecMap, o qual é financiada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e demais organizações internacionais; m) foram discutidos com o painel de especialistas os benefícios, riscos, custos, certeza da evidência e viabilidade de implementação para cada medicamento, considerando o contexto brasileiro, não realizando, necessariamente, uma recomendação igual a das diretrizes consultadas, como foi o caso para os anticorpos monoclonais; n) medicamentos foram considerados para avaliação mesmo que fossem *off-label* para Covid-19 porque foram abordados em outros documentos do Ministério da Saúde sobre o tratamento da Covid-19 e têm sido utilizados pela população. O representante da SGTES manifestou preocupação sobre o método de busca das evidências, sendo necessárias maiores discussões sobre esses aspectos e destacando que: a) o valor de p não deve ser mandatório para tomada de decisão; b) o estudo de Sivapalan *et al.* (2021) impactou no resultado da meta-análise da hidroxiclороquina para o desfecho de hospitalização, embora aborde pacientes hospitalizados e não sob tratamento ambulatorial, de modo que deveria ser revisto; c) as diretrizes europeias distorcem a questão PICO, pois também abordam pacientes hospitalizados; d) deveriam ser considerados mais estudos e outras evidências, para tomar decisão com grau de certeza maior; e) deveriam ser



verificados os dados do estudo de Mitja *et al.* (2020) utilizados na meta-análise. O representante do Grupo Elaborador esclareceu que: a) não foram considerados estudos realizados com pacientes em tratamento hospitalar; b) as demais diretrizes consultadas, além da publicada pela sociedade europeia, não recomendavam o uso de hidroxiclороquina ou cloroquina para tratamento ambulatorial do paciente com Covid-19; c) não foram incluídos estudos observacionais, pois, além de apresentarem vieses, apresentavam baixa qualidade metodológica e tamanho amostral inadequado. Metodologistas do HVM explicaram que o estudo de Sivapalan *et al.* (2021) avaliou a hidroxiclороquina em associação com azitromicina, sendo os pacientes hospitalizados por 24 horas ou menos, momento em que ocorreu a randomização e, como não necessitavam de internação hospitalar, retornaram para o acompanhamento ambulatorial, sendo por isso avaliado nas Diretrizes. Ainda, refizeram, durante a reunião, a meta-análise, retirando os dados do estudo de Sivapalan *et al.* (2021) e retificaram os dados do estudo de Mitja *et al.* (2020). O representante da SE solicitou esclarecimentos sobre a não inclusão das diretrizes da China e Índia, destacando que a não inclusão dessas diretrizes e de outros estudos geram grau maior de incerteza para Conitec emitir recomendação, não sendo habitual a apreciação de Diretrizes que não recomendem o uso de nenhum medicamento, além de abordarem medicamentos *off-label* e com o texto redigido de forma impositiva. Solicitou que esses aspectos sejam revistos para que o texto seja mais neutro e, no retorno da Consulta Pública, se faça uma discussão mais incisiva. A representante da SCTIE explicou que o prazo para atendimento da demanda precisa ser cumprido. Para o representante do Conselho Federal de Medicina (CFM), o ideal seria que o documento fosse uma nota técnica e não diretrizes, mas como a demanda não pode ser modificada, o texto do documento deve ser enfático em dizer que foi elaborado com todos os critérios científicos e, exatamente, por isso, há pontos em que não há uma definição de certeza, caracterizado em um momento transitório, em que a ciência flui e os estudos são desenvolvidos. A representante da SCTIE explicou que notas técnicas não são objeto de apreciação pela Conitec. O representante do Grupo Elaborador apresentou as diretrizes da Índia, em que as recomendações são semelhantes àquelas elaboradas nas Diretrizes apresentadas, apenas diferentes para o uso da budesonida. Todas as diretrizes consultadas foram embasadas por ensaios clínicos, não utilizando estudos observacionais nesse momento da pandemia. Foi apresentada a meta-análise sem o estudo de Sivapalan *et al.* (2021), demonstrando uma redução não significativa para hospitalização, com intervalo de confiança amplo. Em discussão sobre a aprovação e o encaminhamento do documento para Consulta Pública, os representantes da ANS, Conass, Conasems, CNS, SCTIE e SVS votaram favoravelmente à sua aprovação e encaminhamento à Consulta Pública. Os



representantes da SAPS, SAES, SESAI, SE e SGTES votaram desfavoravelmente à aprovação do documento e ao encaminhamento das Diretrizes à Consulta Pública. O representante do CFM votou a favor do encaminhamento do documento para Consulta Pública com parecer desfavorável.

Recomendação: Os membros presentes deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública sem recomendação preliminar (favorável ou desfavorável).