

























Macon Falavigna<sup>1,2</sup> , Cinara Stein<sup>2</sup> , José Luiz Gomes do Amaral<sup>3</sup> , Luciano Cesar Pontes de Azevedo<sup>4,5</sup> , Karlyse Claudino Belli<sup>2</sup> , Verônica Colpani<sup>2</sup> , Clóvis Arns da Cunha<sup>6,7</sup> , Felipe Dal-Pizzol<sup>8</sup> , Maria Beatriz Souza Dias<sup>5</sup>, Juliana Carvalho Ferreira<sup>4,9,10</sup> , Ana Paula da Rocha Freitas<sup>11,12</sup>, Débora Dalmas Gräf<sup>2</sup> , Hélio Penna Guimarães<sup>11</sup> , Suzana Margareth Ajeje Lobo<sup>4,13</sup> , José Tadeu Monteiro<sup>9</sup> , Michelle Silva Nunes<sup>4,14</sup> , Maura Salaroli de Oliveira<sup>5</sup> , Clementina Corah Lucas Prado<sup>15</sup>, Vania Cristina Canuto Santos<sup>15</sup> , Rosemeri Maurici da Silva<sup>9</sup> , Marcone Lima Sobreira<sup>16,17</sup> , Viviane Cordeiro Veiga<sup>4,18</sup> , Ávila Teixeira Vidal<sup>15</sup> , Ricardo Machado Xavier<sup>19</sup> , Alexandre Pehn Zavacki<sup>2</sup> , Flávia Ribeiro Machado<sup>4,20</sup> , Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho<sup>5</sup> 

- Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
- Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
- Associação Médica Brasileira - São Paulo (SP), Brasil.
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira - São Paulo (SP), Brasil.
- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
- Sociedade Brasileira de Infectologia - São Paulo (SP), Brasil.
- Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.
- Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma (SC), Brasil.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - São Paulo (SP), Brasil.
- Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
- Associação Brasileira de Medicina de Emergência - São Paulo (SP), Brasil.
- Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.
- Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil.
- Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - São Paulo (SP), Brasil.
- Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Ministério da Saúde - Brasília (DF), Brasil.
- Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascul - São Paulo (SP), Brasil.
- Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - Botucatu (SP), Brasil.
- BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
- Sociedade Brasileira de Reumatologia - São Paulo (SP), Brasil.
- Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Apresentados no Material Suplementar.

Submetido em 25 de junho de 2021

Aceito em 10 de novembro de 2021

**Autor correspondente:**

Macon Falavigna

Núcleo de Apoio à Pesquisa Hospital Moinhos de Vento Rua Ramiro Barcelos, 630/916

CEP: 90035-001 - Porto Alegre (RS), Brazil

E-mail: maicon@htanalyze.com

**Editor responsável:** Thiago Costa Lisboa

**DOI:** 10.5935/0103-507X.20220001-pt

## Diretrizes Brasileiras para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19.

Diretriz conjunta da Associação Brasileira de Medicina de Emergência, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascul, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Sociedade Brasileira de Reumatologia

### RESUMO

**Objetivos:** Há diversas terapias sendo utilizadas ou propostas para a COVID-19, muitas carecendo de apropriada avaliação de efetividade e segurança. O propósito deste documento é elaborar recomendações para subsidiar decisões sobre o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil.

**Métodos:** Um grupo de 27 membros, formado por especialistas, representantes do Ministério da Saúde e metodologistas, integra essa diretriz. Foi utilizado o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomando por base a adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes internacionais existentes (GRADE ADOLOPMENT), apoiadas pela plataforma e-COVID-19 RecMap. A qualidade das evidências e a elaboração das recomendações seguiram o método GRADE.

**Resultados:** Foram geradas 16 recomendações. Entre elas, estão recomendações fortes para o uso de corticosteroides em pacientes em uso de oxigênio suplementar, para o uso de

anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo e para não uso de antibacterianos nos pacientes sem suspeita de infecção bacteriana. Não foi possível fazer uma recomendação quanto à utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio, pelas incertezas na disponibilidade e de acesso ao medicamento. Foi feita recomendação para não usar azitromicina, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina, colchicina, hidroxicloroquina, ivermectina, lopinavir/ritonavir, plasma convalescente e rendesivir.

**Conclusão:** Até o momento, poucas terapias se provaram efetivas no tratamento do paciente hospitalizado com COVID-19, sendo recomendados apenas corticosteroides e profilaxia para tromboembolismo. Diversos medicamentos foram considerados ineficazes, devendo ser descartados, de forma a oferecer o melhor tratamento pelos princípios da medicina baseada em evidências e promover economia de recursos não eficazes.

**Descritores:** COVID-19; COVID-19/ tratamento farmacológico; Diretrizes para o planejamento em saúde; SARS-CoV-2; Brasil

### INTRODUÇÃO

A doença pelo coronavírus 19 (COVID-19), causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), foi identificado pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019.<sup>(1)</sup> Com a escalada global de novos casos, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou o surto pelo novo coronavírus uma emergência em saúde pública de interesse internacional e, como pandemia, em 11 de março de 2020.<sup>(2)</sup> Desde então, a COVID-19 tornou-se preocupação mundial, exigindo esforços globais para sua prevenção e controle.



No mundo, até 10 de outubro de 2021, a OMS havia relatado mais de 237,5 milhões de casos confirmados e mais de 4,8 milhões de óbitos por COVID-19.<sup>(3)</sup> No Brasil, até 15 de outubro de 2021, 21.612.237 casos e 602.099 óbitos por COVID-19 foram confirmados.<sup>(4)</sup> Na maioria dos casos, as pessoas com COVID-19 desenvolvem um quadro clínico leve da doença, com sintomas como febre, tosse seca e fadiga, de resolução autolimitada. Entretanto, cerca de 14% dos casos da COVID-19 evoluem para quadros graves da doença, podendo necessitar de oxigenoterapia ou hospitalização, e 5% requerem atendimento em unidade de terapia intensiva (UTI).<sup>(5)</sup> Pacientes com COVID-19 que necessitam de internação em UTI por insuficiência respiratória aguda determinada por pneumonia viral geralmente apresentam aumento da frequência respiratória e hipoxemia, podendo evoluir para sepse, choque séptico e falência de múltiplos órgãos, incluindo lesão renal aguda e lesão cardíaca.<sup>(6)</sup>

No cenário de uma pandemia, grande parte das ações e intervenções é empírica e baseada em achados, muitas vezes, apenas derivados de experimentos *in vitro*, experiências pessoais anedóticas e estudos observacionais pequenos e metodologicamente limitados. Há uma incessante e, muitas vezes, descoordenada, busca por tratamentos e medicamentos de efetividade duvidosa, os quais são rapidamente apreçados como potencialmente salvadores, passando a fazer parte de protocolos de tratamento. O processo médico de decisão clínica, que usualmente é guiado por uma abordagem racional, baseada em evidência, torna-se claramente emocional. Embora isso possa ser compreensível do ponto de vista humanitário e social em um contexto de pandemia, tal processo pode levar a excesso de tratamento secundário e uso sem indicação, com consequentes riscos de eventos adversos.<sup>(7-9)</sup> Em contextos como o atual, a elaboração de diretrizes é útil para guiar os profissionais de saúde na tomada de decisão, oferecendo orientações baseadas nas melhores evidências disponíveis.

Esta diretriz para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19 foi desenvolvida pelo Ministério da Saúde em conjunto com sete sociedades de especialidades médicas. O objetivo do documento foi proporcionar uniformidade nas indicações terapêuticas para pacientes com COVID-19 no contexto do tratamento hospitalar e orientar intervenções terapêuticas, fazendo uso das melhores evidências disponíveis no momento de sua elaboração.

## MÉTODOS

A presente diretriz seguiu o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomando por base a adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes

internacionais existentes, identificadas por meio da plataforma e-COVID-19 RecMap e de buscas adicionais e novas recomendações, sempre que necessário (GRADE ADOLOPMENT).<sup>(10,11)</sup> O público-alvo foi composto pelos profissionais da saúde envolvidos no atendimento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, em especial médicos intensivistas, internistas, emergencistas, infectologistas, pneumologistas e farmacêuticos clínicos.

### Grupo de desenvolvimento da diretriz

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi formado por um painel de especialistas sob gestão do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde. O painel de especialistas incluiu médicos intensivistas, internistas e emergencistas, cirurgiões vasculares e endovasculares, infectologistas, reumatologistas, pneumologistas, farmacêutica, representantes do Ministério da Saúde e metodologistas. As seguintes sociedades médicas participaram do desenvolvimento da presente diretriz, endossando suas recomendações: Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE); Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB); Associação Médica Brasileira (AMB); Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV); Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI); Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT); Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Entre o fim de março e início de maio de 2021, o comitê gestor organizou sete encontros virtuais por videoconferência com os especialistas, com o objetivo de apresentar as diretrizes e as recomendações internacionais identificadas, discutir as evidências com os especialistas e elaborar orientações adaptadas para o contexto nacional. Os membros do comitê gestor e os metodologistas não interferiram na elaboração das orientações dos especialistas. A lista de participantes, sua função na diretriz e a declaração de conflitos de interesse é apresentada no Material Suplementar.

A presente diretriz foi apresentada à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) no dia 13 de maio de 2021, tendo sido avaliada em processo de consulta pública, e teve sua versão final aprovada, com as recomendações aqui presentes, no dia 10 junho de 2021. A Conitec é uma comissão composta de 13 membros representando o Ministério da Saúde, conselhos de saúde e agências

regulatórias. A diretriz original foi publicada na página eletrônica da Conitec e no Diário Oficial da União, sendo o artigo aqui apresentado um documento para disseminação.

Em outubro de 2021, a recomendação em relação ao uso de anticoagulantes foi atualizada devido às novas evidências relevantes publicadas.

### Questões de pesquisa

Para identificar as questões clínicas de interesse, foram revisadas as tecnologias avaliadas em outras diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da COVID-19. Foram elaboradas 12 questões clínicas seguindo o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e desfecho), considerando as seguintes terapias: anticoagulantes, antimicrobianos, azitromicina, casirivimabe + imdevimabe, colchicina, corticosteroides, hidroxicloroquina, ivermectina, lopinavir/ritonavir, plasma convalescente, rendesivir e tocilizumabe. Cada questão de pesquisa poderia gerar uma ou mais recomendações. As questões de pesquisa abordadas estão listadas no Material Suplementar.

### Busca e síntese da evidência

Os documentos fonte para a identificação de evidências foram diretrizes existentes, não sendo realizadas revisões sistemáticas para as questões desenvolvidas. Foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) das tabelas de evidência para decisão por meio da plataforma e-COVID-19 RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.<sup>(10,11)</sup> As diretrizes utilizadas no processo de adaptação foram:

- *World Health Organization (WHO): Therapeutics and COVID-19 - Living Guideline* (março de 2021).<sup>(6)</sup>
- *Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce: Caring for People with COVID-19. Supporting Australia's Healthcare Professionals with Continually Updated, Evidence-Based Clinical guidelines* (abril de 2021).<sup>(12)</sup>
- *Infectious Diseases Society of America (IDSA): Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19* (abril de 2021).<sup>(13)</sup>
- AMIB, SBI e SBPT: Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de

Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (junho de 2020).<sup>(14)</sup>

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE): COVID-19 Rapid Guideline: Managing COVID-19* (março de 2021).<sup>(15)</sup>
- *National Institutes of Health (NIH): Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines* (abril de 2021).<sup>(16)</sup>
- *Surviving Sepsis Campaign (SSC) - Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update* (março de 2021).<sup>(17)</sup>
- *European Respiratory Society (ERS): Management of Hospitalised Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society Living Guideline* (abril de 2021).<sup>(18)</sup>
- *American Society of Hematology (ASH): American Society of Hematology 2021 Guidelines on the Use of Anticoagulation for Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19* (outubro de 2020).<sup>(19)</sup>
- *European League Against Rheumatism (EULAR): EULAR Points to Consider on Pathophysiology and Use of Immunomodulatory Therapies in COVID-19* (janeiro de 2021).<sup>(20)</sup>

### Avaliação da certeza da evidência e desenvolvimento de recomendações

Para a avaliação da certeza da evidência, foi utilizado o sistema GRADE. Foram adotados os perfis de evidências GRADE apresentados pela diretriz que realizou mais recentemente a busca de evidência, que respondia à questão de pesquisa de interesse. No caso de necessidade de atualização de informações, procedeu-se à busca estruturada da literatura, incluindo *preprints* e comunicados de imprensa referentes a estudos de grupos de pesquisa (COALIZÃO, RECOVERY, REMAP-CAP e SOLIDARITY), quando pertinente. Evidências procedentes de *preprint* e de comunicados de imprensa foram consideradas de forma qualitativa na tomada de decisão, não modificando o nível de evidência avaliado pelos documentos originais (Tabela 1).

Conforme a metodologia GRADE, as recomendações podem ser fortes ou condicionais (fracas), a favor ou contra a intervenção. A implicação da força da recomendação é apresentada na tabela 2.

Para o desenvolvimento das recomendações, foi considerada a evidência para benefícios e riscos, certeza da evidência, custos e utilização de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. Colocações adicionais sobre as

**Tabela 1** - Certeza da evidência conforme sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa
Baixo	A confiança no efeito é limitada	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados	Qualquer estimativa de efeito é incerta

Fonte: Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Chapter 5, Table 5.1. Quality of evidence grades. [atualizado Outubro 2013]; [citado 2021 Jun 10]. Disponível em: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>.<sup>(21)</sup>

**Tabela 2** - Força da recomendação conforme sistema GRADE

Público-alvo	Forte	Condicional (fraca)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	São necessários debate substancial e envolvimento das partes interessadas
Profissionais	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação
Pacientes	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com seus valores e preferências

Fonte: Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Chapter 6, Table 6.1. Implications of strong and weak recommendations for different users of guidelines. [atualizado Outubro 2013]; [citado 2021 Jun 10]. Disponível em: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>.<sup>(21)</sup>

recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou esclarecimentos sobre elas, estão documentadas ao longo do texto. A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante as reuniões de elaboração das recomendações.

### População de interesse

A população-alvo das recomendações são pacientes adultos hospitalizados com diagnóstico ou suspeita da COVID-19. Os pacientes não hospitalizados com COVID-19, gestantes e puérperas não foram alvos dessa diretriz.

## RESULTADOS

Foram realizadas 16 recomendações. As recomendações estão sumarizadas na tabela 3 e na figura 1.

A seguir, apresentamos as recomendações, o racional para tomada de decisão e, quando pertinente, considerações para implementação. Informações detalhadas sobre as evidências que embasaram cada recomendação são apresentadas no Material Suplementar.

### Corticosteroides

**Recomendação 1.1** - Recomendamos o uso de dexametasona 6mg por via intravenosa (IV) ou via oral (VO), uma vez ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

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

**Justificativa para a recomendação** - O painel de especialistas considerou que há importante benefício com o uso de corticosteroides no paciente hospitalizado com COVID-19 em uso de oxigênio.<sup>(22,23)</sup> Associado ao benefício comprovado, com moderado grau de certeza, o medicamento é bem tolerado, altamente disponível e de baixo custo, o que leva a uma recomendação forte a favor de seu uso nessa população. A evidência disponível sugere ausência de benefício em pacientes sem necessidade de oxigênio suplementar.

**Considerações gerais e para a implementação** - o medicamento preferencial para o uso é a dexametasona, conforme utilizado no estudo RECOVERY.<sup>(23)</sup> Como alternativa, em caso de indisponibilidade da dexametasona, pode ser utilizada a hidrocortisona, na dose de 50mg IV, a cada 6 horas, ou, alternativamente, a metilprednisolona, na dose de 40mg por IV, uma vez ao dia. Outros corticosteroides podem ser utilizados, em doses equivalentes, como prednisona 40mg uma vez ao dia VO. Corticosteroide oral deve ser utilizado apenas em pacientes com via enteral pérvia, podendo ser administrado junto à alimentação. Não havendo certeza de adequabilidade da via enteral (por exemplo, paciente crítico), preferir a IV sempre que possível.

O uso de corticosteroides conforme preconizado (baixas doses, limitado a 10 dias) pode ser interrompido abruptamente, não sendo necessária a retirada gradual. Também não há necessidade de continuar o tratamento após a alta.

**Tabela 3** - Resumo das recomendações

Medicamento	Recomendação
<b>Corticosteroides</b>	<b>Recomendação 1.1</b> - Recomendamos o uso de dexametasona 6mg por via intravenosa ou via oral, uma vez ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada) <b>Recomendação 1.2</b> - Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa)
<b>Anticoagulantes</b>	<b>Recomendação 2.1</b> - Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para TEV em pacientes críticos (em uso de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19 (recomendação não graduada) <b>Recomendação 2.2</b> - Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes críticos (em uso de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa) <b>Recomendação 2.3</b> - Sugerimos utilizar heparina ou enoxaparina em doses terapêuticas em pacientes não críticos (sem necessidade de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa)
<b>Antimicrobianos</b>	<b>Recomendação 3.1</b> - Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada)
<b>Tocilizumabe</b>	<b>Recomendação 4.1</b> - É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de VNI ou CNAF, contudo não é possível recomendá-lo no momento (maio de 2021), pois não há aprovação em bula para essa indicação, e há incertezas no acesso ao medicamento, devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (sem recomendação, certeza da evidência moderada) <b>Recomendação 4.2</b> - Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em ventilação mecânica (recomendação condicional, certeza da evidência moderada)
<b>Cloroquina ou hidroxicloroquina</b>	<b>Recomendação 5.1</b> - Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada)
<b>Azitromicina</b>	<b>Recomendação 6.1</b> - Recomendamos não utilizar azitromicina, associada ou não à cloroquina ou à hidroxicloroquina, em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada)
<b>Casirivimabe + imdevimabe</b>	<b>Recomendação 7.1</b> - Sugerimos não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa)
<b>Rendesivir</b>	<b>Recomendação 8.1</b> - Sugerimos não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa)
<b>Plasma convalescente</b>	<b>Recomendação 9.1</b> - Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada)
<b>Ivermectina</b>	<b>Recomendação 10.1</b> - Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa)
<b>Colchicina</b>	<b>Recomendação 11.1</b> - Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada)
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	<b>Recomendação 12.1</b> - Recomendamos não utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada)

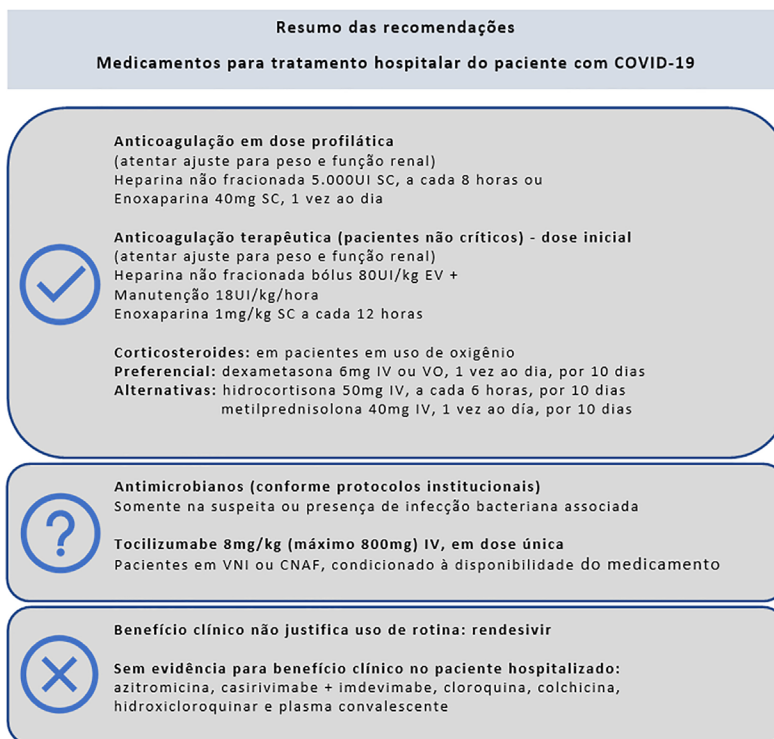
TEV - tromboembolismo venoso; CNAF - cânula nasal de alto fluxo; VNI - ventilação não invasiva; VMI - ventilação mecânica invasiva.

Há incertezas sobre a dose ótima no paciente em ventilação mecânica (VM), podendo ser utilizadas doses maiores, limitadas a 20mg ao dia de dexametasona ou 100mg ao dia de metilprednisolona.<sup>(22,24)</sup> Não é possível fazer recomendação quanto à substituição ou não de dexametasona por hidrocortisona no paciente com COVID-19 e choque séptico, com as duas alternativas sendo válidas nas doses estabelecidas, contudo, ambos não devem ser utilizados concomitantemente. Não há evidência de benefício para uso de pulsoterapia com corticosteroides no paciente com COVID-19; não se conhecem os efeitos da imunossupressão na evolução da doença, e espera-se aumento do risco de infecções associadas.

Pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides (por exemplo: asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbadas, uso prévio devido a doenças reumatológicas, maturação pulmonar em gestantes) devem fazê-lo de acordo com indicação clínica.

### Anticoagulantes

**Recomendação 2.1** - Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes críticos (em uso de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, cânula nasal de alto fluxo - CNAF -, ventilação não invasiva - VNI - ou VM invasiva - VMI) com COVID-19 (recomendação não graduada).



**Figura 1** - Recomendações para o tratamento farmacológico do paciente hospitalizado com COVID-19.

SC - subcutânea; EV - via endovenosa; IV - intravenosa; VNI - ventilação não invasiva; CNAF - cânula nasal de alto fluxo.

**Recomendação 2.2** - Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes críticos (em uso de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

**Recomendação 2.3** - Sugerimos utilizar heparina ou enoxaparina em doses terapêuticas em pacientes não críticos (sem necessidade de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

**Justificativa para a recomendação** - O painel de especialistas considerou que não há benefício do uso de anticoagulantes em doses intermediárias ou terapêuticas em pacientes críticos na COVID-19; adicionalmente, a anticoagulação está associada a aumento do risco de eventos hemorrágicos, devendo ser evitada nessa população. Há potencial benefício do uso de heparina ou de enoxaparina em doses terapêuticas em pacientes não críticos, não tendo o mesmo efeito sido observado com anticoagulantes orais.

**Considerações gerais e para implementação** - Em pacientes hospitalizados não críticos (isto é, sem necessidade de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), pode ser utilizada anticoagulação terapêutica com heparina não fracionada ou enoxaparina, considerando o risco de sangramento individual. Anticoagulantes orais não se mostraram efetivos nessa população, não devendo ser utilizados para esse propósito. A rivaroxabana não se mostrou efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, estando associada a maior número potencial de eventos adversos.<sup>(25)</sup>

A profilaxia para TEV deve ser realizada preferencialmente com heparina não fracionada, podendo ser utilizadas alternativamente a enoxaparina ou o fondaparinux. A posologia sugerida está apresentada na tabela 4. A escolha preferencial da heparina não fracionada diante da enoxaparina é baseada em menores custos e em maior disponibilidade da primeira no momento da elaboração da recomendação, que pode variar ao longo do tempo e entre as diferentes instituições.

A definição de alternativa preferencial pode ser customizada com base nas particularidades de cada instituição. Enoxaparina e fondaparinux aparentam ser semelhantes, com a vantagem de a enoxaparina possuir maior número de estudos e maior experiência de uso.

**Tabela 4** - Posologia de medicamentos anticoagulantes

Grupo de pacientes/medicamento	Dose
<b>Paciente não crítico - anticoagulação terapêutica</b>	
Heparina não fracionada	
Dose padrão	Iniciar com bólus 80UI/kg EV + manutenção: 18UI/kg/hora  Ajustar conforme o coagulograma, mantendo o RT entre 1,5 e 2,5, segundo Raschke et al. <sup>(29)</sup>
Enoxaparina	
If ClCr > 30mL/minuto	1mg/kg subcutâneo a cada 12 horas. Atentar aos extremos de peso: < 40kg ou > 150kg - sugere-se monitorar atividade anti-Xa (0,3 - 0,7) <sup>(30,31)</sup> ou Se IMC > 40kg/m <sup>2</sup> : 0,7 - 0,8mg/kg. Considerar o limite de 150mg/dose <sup>(30)</sup>
Se ClCr < 30mL/minuto	Evitar. Sugere-se optar por HNF, com controle pelo coagulograma (RT de 1,5 - 2,3) <sup>(29)</sup>
Fondaparinux	
Se ClCr > 20mL/minuto	< 50kg: 5mg subcutâneo, 1 vez ao dia 50 - 100kg: 7,5mg subcutâneo, 1 vez ao dia > 100kg: 10mg, subcutâneo, 1 vez ao dia *Entre 20 - 30mL/minuto, considerar dose a cada 48 horas
Se ClCr < 20mL/minuto	Não usar
<b>Paciente crítico - profilaxia</b>	
Heparina não fracionada	
Dose padrão	5.000UI subcutâneo a cada 8 horas
Pacientes com IMC > 40kg	10.000UI a cada 12 horas
Insuficiência renal (ClCr < 30mL/minuto)	5.000UI a cada 12 horas
Enoxaparina	
Até 80kg	40mg 1 vez ao dia
Entre 80 e 120kg	60mg 1 vez ao dia
Acima de 120kg	40mg a cada 12 horas
IMC > 50kg	60mg a cada 12 horas
ClCr < 30mL/minuto	Não utilizar
Fondaparinux*	
Dose padrão	2,5mg 1 vez ao dia
Insuficiência renal (ClCr 20mL a 30mL/minuto)	2,5mg a cada 48 horas
Insuficiência renal (ClCr < 20mL/minuto)	Não utilizar

EV - via endovenosa; RT - razão do tempo; ClCr - *erythrocyte* da creatinina; IMC - índice de massa corporal; UI - unidades internacionais; HNF - heparina não fracionada. \*Evitar fondaparinux em pacientes com peso menor que 50kg pelo maior risco de sangramento.

O fondaparinux é indicado em pacientes com suspeita ou diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina podendo também ser utilizado preferencialmente em

pacientes com trombocitopenia devido a outras etiologias. A profilaxia está contraindicada em pacientes com contagem de plaquetas < 30 mil plaquetas por mm<sup>3</sup>.

Não há indicação de uso rotineiro de anticoagulantes no pós-alta devido à COVID-19. A indicação do uso de anticoagulantes no pós-alta deve seguir os mesmos critérios do paciente não COVID-19, de acordo com protocolos institucionais, podendo ser utilizado instrumentos como escore de Pádua e IMPROVE como suporte.<sup>(26-28)</sup> Anticoagulação terapêutica deve ser utilizada em pacientes com indicação clínica específica (por exemplo: fibrilação atrial e TEV), de acordo com a condição de base.

### Antimicrobianos

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

**Justificativa para a recomendação** - O painel de especialistas julgou que não há base para uso de antimicrobianos de rotina em pacientes com COVID-19, sem suspeita de infecção bacteriana associada, uma vez que a coinfeção é incomum.<sup>(32)</sup>

**Considerações gerais e para a implementação** - Pacientes que, na admissão, estiverem com suspeita de sepse, sem diagnóstico definido da COVID-19, devem ser manejados de acordo com o protocolo institucional de sepse.

Pacientes com COVID-19 que, na admissão hospitalar, apresentam potencial foco infeccioso bacteriano (por exemplo: consolidação radiológica pulmonar, leucocitose na ausência de uso de corticosteroides, secreção purulenta), são potenciais candidatos ao uso empírico de antimicrobianos. O início deve ser baseado em julgamento clínico, fatores de risco do paciente e epidemiologia local. Ao decidir pelo início de antimicrobianos, coletar culturas bacterianas previamente ao início de seu uso (hemocultura e cultura do sítio de suspeição). A terapia empírica deve ser baseada em orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos. A terapia antimicrobiana deve ser reavaliada diariamente para de-escalonamento ou suspensão.

Deve-se manter alto nível de suspeição para infecções relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia associada à VM, infecção do trato urinário e infecção de corrente sanguínea associada a um cateter.

## Tocilizumabe

**Recomendação 4.1** - É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de VNI ou CNAF, contudo não é possível recomendá-lo no momento (maio de 2021), pois não há aprovação em bula para essa indicação, e há incertezas no acesso ao medicamento, devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (sem recomendação, certeza da evidência moderada).

**Recomendação 4.2** - Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em VM (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

**Justificativa para a recomendação** - O painel de especialistas entende que há benefício com o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, em uso de oxigênio suplementar, que não estão em VM.<sup>(33,34)</sup> Contudo, não é possível recomendar de rotina, uma vez que não há suprimento do medicamento suficiente para atender a população que poderia potencialmente se beneficiar com a intervenção. Na disponibilidade limitada do medicamento, caso se opte por seu uso, ele deve ser oferecido para pacientes que apresentem deterioração clínica recente, com início de VNI ou CNAF nas últimas 24 horas e risco de progressão para VM. Não há benefício definido para pacientes hospitalizados em uso de VM. Assim, no contexto atual, seu uso nessa população não é recomendado.

Apesar de as evidências apontarem para o benefício, é importante salientar que a prescrição desse imunomodulador em pacientes com COVID-19 não está prevista em bula, não tendo sido avaliada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e até o momento a detentora do registro não solicitou sua ampliação de uso. Nesse sentido, a própria fabricante do produto alertou para um excesso de demanda que pode prejudicar os pacientes para os quais a medicação tem indicação estabelecida, principalmente artrite reumatoide grave, pela falta de estoque do fármaco devido à prescrição em casos COVID-19.<sup>(35,36)</sup> Essa recomendação deve ser revista assim que houver maior disponibilidade do tocilizumabe.

**Considerações gerais e para implementação** - No momento, se houver disponibilidade de tocilizumabe, devem ser priorizados os pacientes que possuem maior potencial de benefício com seu uso. Seguir julgamento clínico, priorizando-se pacientes que apresentem deterioração clínica recente, com início de VNI ou CNAF nas últimas 24 horas e risco de progressão para VM. Evidências sugerem que o tocilizumabe apresenta benefício dependente de coadministração de corticosteroides.<sup>(33)</sup>

O tocilizumabe deve ser utilizado preferencialmente em pacientes com aumento de marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa, ferritina e desidrogenase láctica, uma vez que essa foi a população majoritariamente avaliada nos estudos clínicos. Apesar de estudos mostrarem que há benefício nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo, esse grupo não deve ser priorizado. Esses pacientes devem ser monitorados e, havendo deterioração clínica com necessidade de VNI ou CNAF, eles passam a ser grupo prioritário para seu uso. O tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8mg/kg, em dose única, por IV, respeitando a dosagem máxima de 800mg. Não deve ser utilizada uma segunda dose de tocilizumabe enquanto o suprimento desse medicamento não estiver estabilizado. Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo dexametasona 6mg por IV ou VO o regime recomendado.

Deve-se atentar para a presença de infecções latentes, como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de tocilizumabe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide. O tocilizumabe não deve ser utilizado em pacientes com presença ou suspeita de infecções bacterianas associadas. Deve-se utilizar com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com neutropenia (< 500 células), plaquetopenia (< 50 mil) ou transaminases cinco vezes acima do limite da normalidade. O tocilizumabe deve ser preferencial em hospitais que já possuem experiência com seu uso e com manejo de seus potenciais eventos adversos.

## Cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina

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

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

**Justificativa para a recomendação** - O painel de especialistas considerou que as evidências não mostram benefício com o uso de hidroxicloroquina, cloroquina ou azitromicina em pacientes hospitalizados com COVID-19.<sup>(37-44)</sup> Os medicamentos não foram recomendados por nenhuma das diretrizes identificadas.

**Considerações gerais e para implementação** - A cloroquina e a hidroxicloroquina não devem ser utilizadas,



independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras). Pacientes que vêm em uso de cloroquina ou hidroxicloroquina devido a outras condições de saúde (por exemplo: doenças reumatológicas e malária) devem manter seu uso.

A azitromicina pode ser utilizada na presença ou na suspeita de infecção bacteriana, de acordo com orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos.

### **Casirivimabe + imdevimabe**

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

**Justificativa para a recomendação** - Apesar de apresentarem resultados promissores em pacientes em estágios iniciais da doença,<sup>(45,46)</sup> o painel de especialistas considerou que não há evidências para subsidiar o uso do casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados, devendo ser estimulada a inclusão de pacientes em estudos clínicos.

**Considerações gerais e para a implementação** - Além do casirivimabe + imdevimabe, outros anticorpos monoclonais estão sendo estudados para o uso na COVID-19 (bamlanivimabe e etesevimabe), mas não possuem benefício documentado nessa população. A inclusão de pacientes hospitalizados em estudos clínicos avaliando esses medicamentos é estimulada.

### **Rendesivir**

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

**Justificativa para a recomendação** - Apesar do estudo ACTT-1 apresentar redução de progressão para VM e redução de mortalidade nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo, não foi observada redução de mortalidade no estudo SOLIDARITY, com um número maior de pacientes. O grupo elaborador considerou que há incertezas sobre o benefício no uso de rendesivir, mas não há justificativa em seu uso de rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19.<sup>(47-49)</sup> Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associado ao elevado custo, à baixa disponibilidade e à baixa experiência no uso, justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.

**Considerações gerais e para implementação** - A inclusão de pacientes hospitalizados em estudos clínicos avaliando rendesivir é estimulada.

### **Outros tratamentos**

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

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

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

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

**Justificativa para a recomendação** - O painel de especialistas considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o plasma convalescente, a colchicina e o lopinavir/ritonavir não são efetivos no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, não sendo dessa forma recomendados.<sup>(50-63)</sup> Não há estudos que subsidiem o uso da ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19, com seu uso devendo ser restrito a estudos clínicos.

### **DISCUSSÃO**

Na presente diretriz, desenvolvida por um painel de especialistas composto de representantes de sociedades médicas e do Ministério da Saúde, foram elaboradas 16 recomendações, entre elas o tratamento com corticosteroides em pacientes em uso de oxigênio suplementar e a utilização de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo. Além disso, o uso de diversos medicamentos foi desaconselhado.

Durante epidemias, quando não há tratamentos clínicos com efetividade consolidada, há a tendência do uso de medicamentos baseado em resultados de estudos pré-clínicos, ou tendo por base estudos observacionais com limitações importantes.<sup>(13)</sup> Experiências de epidemias demonstraram que essas intervenções podem possuir benefício bastante inferior ao esperado, como no caso do oseltamivir durante a epidemia de gripe suína em 2009. Na epidemia do Ébola em 2014, foram testadas diversas intervenções, incluindo cloroquina, hidroxicloroquina, favipivir, imunobiológicos e plasma convalescente - nenhum teve sua efetividade ou segurança comprovada.<sup>(7)</sup>

O entendimento da infecção pelo SARS-CoV-2 e de sua terapêutica evoluiu significativamente ao longo dos últimos 12 meses, fruto de esforços colaborativos de diversos países e grupos de pesquisa, que vêm desenvolvendo estudos clínicos randomizados avaliando potenciais candidatos ao tratamento da COVID-19.

Entre eles, merecem destaque os estudos RECOVERY, SOLIDARITY, REMAP-CAP, e, no Brasil, o estudo COALIZÃO. Como fruto dessas iniciativas, foram identificadas algumas terapias com potencial benefício, como corticosteroides e toclizumabe,<sup>(23,33)</sup> enquanto diversas terapias ineficazes foram descartadas, de forma a promover tratamento seguro e baseado em evidências para a população, além de economia de recursos com o abandono de seu uso, como o caso da hidroxiquina. Sobre a questão de custos, em termos de saúde pública, é importante salientar que, em um cenário de epidemia, a alocação de recursos deve ser priorizada para intervenções com maior certeza de benefício, como o caso de Equipamentos de Proteção Individual, vacinas, intervenções para o suporte ventilatório dos pacientes e terapias farmacológicas com efetividade comprovada. Deve ser estimulado o tratamento de pacientes mediante protocolos de pesquisa de estudos com delineamento adequado e potencial para dar respostas à sociedade.

Além da evidência disponível na literatura científica, as recomendações aqui contidas levaram em consideração aspectos pertinentes para a realidade brasileira, como a disponibilidade dos medicamentos no contexto nacional (seja por fins regulatórios ou de acesso), a aceitabilidade das intervenções por parte da população

e dos profissionais de saúde e os custos associados à sua utilização. Desse modo, são aplicáveis tanto ao Sistema Único de Saúde (SUS) quanto à saúde suplementar. Adicionalmente, a maioria das recomendações deste documento está, até o momento, alinhada com condutas terapêuticas preconizadas pelas principais organizações e sociedades internacionais, como OMS, NICE, NIH, IDSA e SSC.<sup>(6,13,15,16)</sup>

O presente documento consiste em um posicionamento conjunto do Ministério da Saúde, apoiado por sete sociedades médicas, considerando a necessidade do desenvolvimento de recomendações de forma abrangente e da contextualização de diferentes especialidades diante de fragilidades das evidências disponíveis e da relevância que deve ser dada ao tema. Com ele, esperamos nortear, dentro do contexto nacional, as práticas clínicas do tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19, visando orientar o tratamento adequado da população e reduzir a variabilidade nas condutas tomadas.

## AGRADECIMENTOS

Esta diretriz recebeu suporte parcial do Ministério da Saúde por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS).

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva: WHO; 2020. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Geneva: WHO; 2020. 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>
- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: WHO; 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
- Brasil. Governo Federal. Ministério da Saúde. Boletins Epidemiológicos. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos-1/>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
- World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19 2021: living guideline. 31 March 2021. Geneva: WHO; 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340374/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020;323(19):1897-8.
- Rennard SI, Kalil AC, Casaburi R. Chicken soup in the time of COVID. *Chest*. 2020;158(3):864-5.
- Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. Covid-19 - A Reminder to Reason. *N Engl J Med*. 2020;383(3):e12.
- COVID-19 Recommendations - RecMap. 2021. COVID19 Recommendations and Gateway to Contextualization. [citado 2021 Mai 10]. Disponível em: <https://covid19.recmapp.org>
- Lotfi T, Stevens A, Akl EA, Falavigna M, Kredon T, Mathew JL, Schünemann HJ, eCOVID Collaborators. Getting trustworthy guidelines into the hands of decision-makers and supporting their consideration of contextual factors for implementation globally: recommendation mapping of COVID-19 guidelines. *J Clin Epidemiol*. 2021;135:182-6.
- National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19. Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines [Internet]. 2021; [citado 2021 Mai 10]. Disponível em: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines>
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America* 2021; Version 5.6.0. [citado 2021 Mai 10]. Disponível em: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LC, Bagattini AM, Brito GV, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19.

- The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(2):166-96.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [Internet]. 23 March 2021; [citado 2021 Jun 10]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>
  16. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2021; [citado 2021 Jun 10]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
  17. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*. 2021;49(3):e219-e34.
  18. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease-19 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2100048.
  19. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaet R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872-88.
  20. Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):698-706.
  21. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. [atualizado Outubro 2013]. [citado 2021 Jun 10]. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
  22. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41.
  23. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
  24. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RA, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Rigby C, Amendola CP, Roepke RM, Freitas DH, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CC, Melro LM, Junior GF, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LC; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-16.
  25. Lopes RD, de Barros e Silva PG, Furtado RH, Macedo AV, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, de Azeiro Morata J, Ramacciotti E, de Aquino Martins P, de Oliveira AL, Nunes VS, Ritt LE, Rocha AT, Tramuja L, Santos SV, Diaz DR, Viana LS, Melro LM, de Alcântara Chaud MS, Figueiredo EL, Neuenschwander FC, Dracoulakis MD, Lima RG, de Souza Dantas VC, Fernandes AC, Gebara OC, Hernandez ME, Queiroz DA, Veiga VC, Canesin MF, de Faria LM, Feitosa-Filho GS, Gazzana MB, Liporace IL, de Oliveira Twardowsky A, Maia LN, Machado FR, de Matos Soeiro A, Conceição-Souza GE, Armaganjian L, Guimarães PO, Rosa RG, Azevedo LC, Alexander JH, Avezum A, Cavalcanti AB, Berwanger O; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2253-63.
  26. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450-7.
  27. Spyropoulos AC, Anderson FAJ, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, Zoltz RB, Bergmann JF, Tapson V, Froehlich JB, Monreal M, Merli GJ, Pavanello R, Turpie AGG, Nakamura M, Piovella F, Kakkar AK, Spencer FA; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011;140(3):706-14.
  28. Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, Kohn N, Giannis D, Chatterjee S, Goldin M, Lesser M, Coppa K, Hirsch JS, McGinn T, Barish MA; COVID-19 Consortium Group. Validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(2):296-300.
  29. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81.
  30. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Ann Pharmacother*. 2018;52(9):898-909.
  31. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. *Pharmacotherapy*. 2001;21(2):218-34.
  32. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-9.
  33. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.
  34. The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 - Preliminary report. *medRxiv*. 2021:2021.01.07.21249390.
  25. Roche. Esclarecimento sobre o abastecimento e a demanda de tocilizumabe no mercado brasileiro. 2021 [Atualizado abril de 2021]. [citado 2021 Junho 10]. Disponível em: <https://www.roche.com.br/pt/por-dentro-da-roche/esclarecimento-sobre-o-abastecimento-e-a-demanda-de-tocilizumabe-no-mercado-brasileiro.html>
  36. Associação Médica Brasileira (AMB). Medicções para o tratamento da COVID-19. Comitê Extraordinário de Monitoramento COVID-19. [citado 2021 Junho 10]. Disponível em: [https://amb.org.br/noticias/medicacoes-para-o-tratamento-da-covid-19-cem-covid\\_amb/](https://amb.org.br/noticias/medicacoes-para-o-tratamento-da-covid-19-cem-covid_amb/)
  37. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LC, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DL, de Barros E Silva PG, Tramuja L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FG, Gebara OC, Dantas VC, Furtado RH, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann AP, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-52.
  38. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-502.
  39. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med (N Y)*. 2020;1(1):114-127.e3.
  40. Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora AL, Sinclair BA, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237693.
  41. Furtado RH, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, Zampieri FG, Veiga VC, Azevedo LC, Rosa RG, Lopes RD, Avezum A, Manoel AL, Piza FM, Martins PA, Lisboa TC, Pereira AJ, Olivato GB, Dantas VC, Milan EP, Gebara OC, Amazonas RB, Oliveira MB, Soares RV, Moia DD, Piano LP, Castilho K, Momesso RG, Schettino GP, Rizzo LV, Neto AS, Machado FR, Cavalcanti AB; COALITION COVID-19 Brazil II Investigators.

- Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10256):959-67.
42. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):384.
  43. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Roi-Bar-Cohen, Barbhaya C, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 Infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *medRxiv*. 2020:2020.04.02.20047050.
  44. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, Capone F, Parolin M, Donato F, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol*. 2020;316:280-4.
  45. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J, Perry C, Pan C, Hosain R, Mahmood A, Davis JD, Turner KC, Hooper AT, Hamilton JD, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Kohli A, Sachdeva Y, Graber X, Kowal B, DiCioccio T, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD; Trial Investigators. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):238-51.
  46. Roche. Report Results of Ab Cocktail (Casirivimab + Imdevimab) in P-III REGN-COV 2069 Trial for Symptomatic COVID 19 Infection. [updated 12 Abril 2021]. Disponível em: <https://pharmashots.com/58368/roche-report-results-of-ab-cocktail-casirivimab-imdevimab-in-p-iii-regn-cov-2069-trial-for-symptomatic-covid-19-infection/>
  47. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
  48. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Ogbuagu O, Malhotra P, Mullane KM, Castagna A, Chai LY, Roestenberg M, Tsang OT, Bernasconi E, Le Turnier P, Chang SC, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wang H, Gaggari A, Brainard DM, McPhail MJ, Bhagani S, Ahn MY, Sanyal AJ, Huhn G, Marty FM; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-57.
  49. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
  50. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(5):460-70.
  51. Gharbharan A, Jordans CC, Geurtsvankessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FP, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020:2020.07.01.20139857.
  52. AIQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):9927.
  53. Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, de Molina RM, Torres F, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020:2020.08.26.20182444.
  54. Libster R, Pérez Marc GP, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. *medRxiv*. 2020:2020.11.20.20234013.
  55. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2049-59.
  56. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888-97.
  57. Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619-29.
  58. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. A randomized, double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e150646.
  59. Devereaux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, Metallidis S, Sianos G, Baltagiannis S, Panagopoulos P, Dolianitis K, Randou E, Syrigos K, Kotanidou A, Koulouris NG, Milionis H, Sipsas N, Gogos C, Tsoukalas G, Olympios CD, Tsalgou E, Migdalis I, Gerakari S, Angelidis C, Alexopoulos D, Davlourous P, Hahalis G, Kanonidis I, Katritsis D, Kolettis T, Manolis AS, Michalis L, Naka KK, Pyrgakis VN, Toutouzias KP, Triposkiadis F, Tsioufis K, Vavouranakis E, Martinèz-Dolz L, Reimers B, Stefanini GG, Cleman M, Goudevenos J, Tsioufas S, Tousoulis D, Iliodromitis E, Mehran R, Dangas G, Stefanadis C; GRECCO-19 investigators. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136.
  60. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Menezes PI, Dib SM, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *RMD Open*. 2021;7(1):e001455.
  61. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19. [access 2021 Mar 03]. Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>
  62. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99.
  63. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396(10259):1345-52.