

Macon Falavigna¹, Cintia Laura Pereira de Araujo¹, Alexandre Naime Barbosa², Karlyse Claudino Belli³, Verônica Colpani⁴, Felipe Dal-Pizzo⁵, Rosemeri Maurici da Silva⁶, Luciano César Pontes de Azevedo⁵, Maria Beatriz Souza Dias⁵, José Luiz Gomes do Amaral⁶, Gilson Pires Dorneles⁷, Juliana Carvalho Ferreira^{4,7}, Ana Paula da Rocha Freitas⁸, Débora Dalmas Gräf¹, Hélio Penna Guimarães⁸, Suzana Margareth Ajeje Lobo⁷, Flávia Ribeiro Machado⁷, Michelle Silva Nunes⁷, Maura Salaroli de Oliveira⁶, Suena Medeiros Parahiba¹, Regis Goulart Rosa¹, Vania Cristina Canuto Santos⁹, Marcone Lima Sobreira¹⁰, Viviane Cordeiro Veiga⁷, Ricardo Machado Xavier¹¹, Alexandre Prehn Zavascki¹, Cinara Stein¹, Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho⁶

1. Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Sociedade Brasileira de Infectologia - São Paulo (SP), Brasil.
3. Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma (SC), Brasil.
4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - São Paulo (SP), Brasil.
5. Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
6. Associação Médica Brasileira - São Paulo (SP), Brasil.
7. Associação de Medicina Intensiva Brasileira - São Paulo (SP), Brasil.
8. Associação Brasileira de Medicina de Emergência - São Paulo (SP), Brasil.
9. Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos - Brasília (DF), Brasil.
10. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular - São Paulo (SP), Brasil.
11. Sociedade Brasileira de Reumatologia - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Apresentados no Material Suplementar.

Submetido em 5 de junho de 2023
Aceito em 9 de agosto de 2023

Autor correspondente:

Macon Falavigna
Núcleo de Apoio à Pesquisa
Hospital Moinhos de Vento
Rua Ramiro Barcelos, 630 / 916
CEP: 90035-001 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: maicon@htanalyze.com

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/2965-2774.20230136-pt

II 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 Vascular, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Sociedade Brasileira de Reumatologia

RESUMO

Objetivo: Atualizar as recomendações para embasar as decisões para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil.

Métodos: A elaboração desta diretriz foi feita por especialistas, incluindo representantes do Ministério da Saúde e metodologistas. O método utilizado para o desenvolvimento rápido de diretrizes baseou-se na adoção e/ou adaptação de diretrizes internacionais existentes (GRADE ADOLPMENT) e contou com o apoio da plataforma e-COVID-19 RecMap. A qualidade das evidências e a elaboração das recomendações seguiram o método GRADE.

Resultados: Chegaram-se a 21 recomendações, incluindo recomendações fortes quanto ao uso de corticosteroides em pacientes em uso de oxigênio suplementar e recomendações condicionais para o uso de tocilizumabe e baricitinibe, em pacientes com oxigênio suplementar ou ventilação não invasiva, e de anticoagulantes, para prevenção de tromboembolismo. Devido à sus-

penção da autorização de uso, não foi possível fazer recomendações para o tratamento com casirivimabe + imdevimabe. Foram feitas recomendações fortes contra o uso de azitromicina em pacientes sem suspeita de infecção bacteriana, hidroxicloroquina, plasma convalescente, colchicina e lopinavir + ritonavir, além de recomendações condicionais contra o uso de ivermectina e rendesivir.

Conclusão: Foram criadas novas recomendações para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, como as recomendações de tocilizumabe e baricitinibe. Ainda são recomendados corticosteroides e profilaxia contra tromboembolismo, esta em caráter condicional. Vários medicamentos foram considerados ineficazes e não devem ser usados, no intuito de proporcionar o melhor tratamento segundo os princípios da medicina baseada em evidências e promover a economia de recursos.

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

INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), foi identificada pela primeira vez em Wuhan, na



China, em dezembro de 2019.⁽¹⁾ Com o aumento global de casos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 uma pandemia em 11 de março de 2020, exigindo esforços globais para sua prevenção e controle.⁽²⁾

A OMS relatou mais de 755 milhões de casos confirmados e mais de 6,8 milhões de mortes devido à COVID-19 em todo o mundo, até 8 de fevereiro de 2023.⁽³⁾ No Brasil, até 8 de fevereiro de 2023, foram confirmados 36.907.890 casos da COVID-19 e 697.583 mortes devido à COVID-19.⁽⁴⁾ Na maioria dos casos, as pessoas com COVID-19 apresentam manifestações clínicas leves da doença, como febre, tosse seca e fadiga, e a doença se resolve de forma autolimitada. No entanto, em aproximadamente 14% dos casos, a COVID-19 pode progredir para uma doença grave, que pode exigir oxigenoterapia ou hospitalização. Os pacientes com COVID-19 que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) por insuficiência respiratória aguda devido à pneumonia viral geralmente apresentam aumento da frequência respiratória e hipoxemia, que podem evoluir para sepse, choque séptico e falência de múltiplos órgãos, incluindo lesão renal aguda e lesão cardíaca.⁽⁵⁾

A vacinação repercute nas hospitalizações e mortes. No entanto, mesmo entre os indivíduos vacinados, permanecem incertezas sobre a duração da proteção e a eficácia das vacinas atuais, bem como sobre a eficácia dos tratamentos existentes para a COVID-19 contra as variantes e subvariantes emergentes do SARS-CoV-2.⁽⁵⁾

Além disso, desde a publicação da primeira versão desta diretriz, em junho de 2022,⁽⁶⁾ houve avanços no conhecimento do tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19 e mudanças nas regulamentações quanto ao uso de medicamentos no Brasil, como a suspensão da autorização de uso do casirivimabe + imdevimabe, a autorização de uso do baricitinibe e novas evidências sobre o uso de tocilizumabe. Além disso, foram recentemente publicadas as Diretrizes Pan-Americanas para o Tratamento do SARS-CoV-2/COVID-19,⁽⁷⁾ que incluem recomendações do uso de remdesivir, baricitinibe e tocilizumabe para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. Assim, é necessário atualizar as diretrizes no contexto brasileiro.

Esta diretriz atualizada 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 deste documento foi proporcionar uniformidade nas recomendações terapêuticas para pacientes com COVID-19 no contexto do tratamento hospitalar e orientar as intervenções terapêuticas, valendo-se das melhores evidências disponíveis no momento de sua elaboração.

MÉTODOS

A atualização das diretrizes anteriores⁽⁶⁾ seguiu o método de desenvolvimento de diretrizes rápidas com base na adoção e/ou adaptação de recomendações presentes em diretrizes internacionais existentes, as quais foram identificadas por meio da plataforma e-COVID-19 RecMap e de buscas complementares de estudos primários e inclusão de novas recomendações quando necessário (GRADE ADOLPMENT).^(8,9)

O público-alvo era formado por profissionais de saúde envolvidos na assistência a pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, especialmente intensivistas, internistas, emergencistas, especialistas em doenças infecciosas, pneumologistas e farmacêuticos clínicos. Pacientes não hospitalizados com COVID-19, gestantes e puérperas não eram populações-alvo dessas diretrizes. Da mesma forma, esse documento não avaliou intervenções na Atenção Primária à Saúde e nem no Atendimento Ambulatorial Especializado.

Grupo de desenvolvimento da diretriz

O grupo envolvido no desenvolvimento desta diretriz contou com um painel de especialistas sob a 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. Essa atualização foi preparada por 13 especialistas (seis metodologistas e sete membros de um painel de especialistas), tendo sido revisada e atualizada entre junho e novembro de 2022. O painel de especialistas incluiu médicos intensivistas, internistas e emergencistas, cirurgiões vasculares e endovasculares, infectologistas, reumatologistas, pneumologistas, farmacêuticos, representantes do Ministério da Saúde, profissionais de universidades e hospitais de excelência no Brasil e metodologistas. As seguintes sociedades médicas participaram do desenvolvimento desta diretriz e endossaram 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 Vasculare (SBACV), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

As diretrizes para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19, elaboradas pelo painel de especialistas, foram revisadas e atualizadas entre junho e novembro de 2022. Nessa atualização, o comitê gestor organizou uma reunião virtual por videoconferência com

os especialistas para desenvolver e discutir as diretrizes com base nas novas evidências disponíveis para o tratamento medicamentoso de pacientes com COVID-19, adaptadas ao contexto nacional. Os membros do comitê de gestão e os metodologistas não interferiram na preparação das diretrizes pelos especialistas. A lista de participantes, sua função nas diretrizes e a declaração de conflitos de interesse são apresentadas na seção Material suplementar.

Questões de pesquisa

As tecnologias avaliadas em oito diretrizes internacionais^(5,10-16) para o tratamento da COVID-19 foram revisadas para identificar as questões clínicas de interesse, de acordo com o método descrito na primeira diretriz.⁽⁶⁾ Foram elaboradas 13 questões clínicas de acordo com o método PICO (população, intervenção, comparador e desfecho) considerando os seguintes tratamentos: anticoagulantes, antimicrobianos, azitromicina, baricitinibe, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, corticosteroides, ivermectina, lopinavir + ritonavir, plasma convalescente, rendesivir e tocilizumabe.

Busca e síntese de evidências

Nesta atualização, os documentos de origem para identificar as evidências foram as diretrizes existentes, com revisões sistemáticas complementares realizadas quando necessário para incluir evidências não contempladas nas diretrizes selecionadas. As recomendações, os perfis de evidências e os domínios do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) foram extraídos das tabelas de evidências para a tomada de decisões usando a plataforma e-COVID-19 RecMap. Os documentos originais foram avaliados quando necessário.^(8,9)

No processo de adaptação, foram utilizadas as seguintes diretrizes:

- Therapeutics and COVID-19 - Living Guideline, da OMS, de abril de 2022.⁽⁵⁾
- Caring for People with COVID-19 - Supporting Australia's Healthcare Professionals with Continually Updated, Evidence-Based Clinical Guidelines, da Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, de junho de 2022.⁽¹²⁾
- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19, da Infectious Diseases Society of America (IDSA), de maio de 2022.⁽¹¹⁾
- 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 Fisiologia, da AMIB, da SBI e da SBPT, de março de 2022.⁽¹²⁾

- COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19, do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), de maio de 2022.⁽¹³⁾
- COVID-19 Treatment Guideline, do National Institutes of Health (NIH), de maio de 2022.⁽¹⁴⁾
- Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update, da Society of Critical Care Medicine (SCCM)/Surviving Sepsis Campaign (SCC), de março de 2021.⁽¹⁵⁾
- European Respiratory Society Living Guideline (ERS): Management of Hospitalised Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society Living Guideline, da European Respiratory Society, de junho de 2022.⁽¹⁶⁾
- ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19 da American Society of Hematology (ASH), de maio de 2022.⁽¹⁷⁾
- EULAR Points to Consider on Pathophysiology and Use of Immunomodulatory Therapies in COVID-19, da European League Against Rheumatism (EULAR), de janeiro de 2022.⁽¹⁸⁾

Avaliação da certeza das evidências e elaboração de recomendações

O sistema GRADE foi aplicado para avaliar a certeza das evidências. Adotamos os perfis de evidência GRADE apresentados pelas diretrizes que realizaram mais recentemente uma busca por evidências que respondessem às perguntas da pesquisa de interesse. Quando da necessidade de atualizar as informações, realizou-se revisão sistemática da literatura. As evidências de pré-impresões e comunicados à imprensa foram consideradas um fator qualitativo na tomada de decisões e não modificaram o nível de evidência avaliado pelos documentos originais. De acordo com a metodologia GRADE, as recomendações podem ser fortes ou condicionais (fracas) a favor ou contra uma intervenção. A certeza da evidência e a força da recomendação de acordo com o sistema GRADE foram relatadas anteriormente nas primeiras diretrizes publicadas em junho de 2022.⁽⁶⁾

Na elaboração das recomendações, foram consideradas as evidências de benefícios e riscos, a certeza das evidências, os custos e o uso de recursos, a aceitação pelos profissionais e outras barreiras à implementação. Foram documentadas ao longo do texto outras declarações das recomendações, como possíveis exceções aos comportamentos propostos ou esclarecimentos. A direção e a força das recomendações,

bem como sua redação, foram determinadas durante as reuniões em que se elaboraram as recomendações.

População de interesse

A população-alvo das recomendações foram pacientes adultos hospitalizados com diagnóstico ou suspeita de COVID-19. Pacientes não hospitalizados com COVID-19, gestantes e puérperas não foram alvos desta diretriz.

RESULTADOS

Foram feitas 21 recomendações. As recomendações de uso de baricitinibe foram incluídas, as recomendações do uso de anticoagulantes e tocilizumabe foram alteradas, e a recomendação do uso de casirivimabe + imdevimabe foi excluída. As demais recomendações não sofreram alterações.

As recomendações estão resumidas na tabela 1 e na figura 1. A seguir, apresentamos as recomendações, a justificativa para as decisões e, quando relevante, as considerações para implementação. Informações detalhadas sobre as evidências que sustentam cada recomendação são apresentadas em Material suplementar.

Anticoagulantes

Recomendação 1.1 – Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses profiláticas para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes críticos (em uso de drogas vasoativas e submetidos à terapia de substituição renal, cânula nasal de alto fluxo - CNAF, ventilação não invasiva - VNI ou ventilação mecânica invasiva -VMI) com COVID-19 (recomendação não graduada).

Tabela 1 - Resumo das recomendações

| Medicação | Recomendação |
|--|--|
| Anticoagulantes | <p>Recomendação 1.1 - Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses profiláticas para TEV em pacientes críticos (em uso de drogas vasoativas e submetidos à terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19 (recomendação não graduada)</p> <p>Recomendação 1.2 - Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes críticos com COVID-19 (em uso de drogas vasoativas ou submetidos à terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa)</p> <p>Recomendação 1.3 - Sugerimos o uso de heparina ou enoxaparina em doses terapêuticas para 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)</p> |
| Antimicrobianos | <p>Recomendação 2.1 - Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada)</p> |
| Azitromicina | <p>Recomendação 3.1 - Recomendamos não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina, em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada)</p> |
| Baricitinibe | <p>Recomendação 4.1 - Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estejam recebendo oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa)</p> <p>Recomendação 4.2 - Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam recebendo oxigênio suplementar de baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada)</p> <p>Recomendação 4.3 - Sugerimos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em uso de CNAF ou VNI (recomendação condicional, certeza da evidência moderada)</p> |
| Casirivimabe + imdevimabe | <p>Recomendação 5.1 - Neste momento (novembro de 2022), não é possível fazer recomendação de uso desse tratamento devido à suspensão de autorização de uso emergencial pela Anvisa</p> |
| Cloroquina ou hidroxicloroquina | <p>Recomendação 6.1 - Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada)</p> |
| Colchicina | <p>Recomendação 7.1 - Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada)</p> |
| Corticosteroides | <p>Recomendação 8.1 - Recomendamos o uso de 6mg de dexametasona por IV ou VO, 1 vez ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 e em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada)</p> <p>Recomendação 8.2 - Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estejam usando oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa)</p> |
| Ivermectina | <p>Recomendação 9.1 - Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa)</p> |
| Lopinavir + ritonavir | <p>Recomendação 10.1 - Recomendamos não utilizar lopinavir + ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada)</p> |

Continua...

...continuação

| Medicação | Recomendação |
|-----------------------------|---|
| Plasma convalescente | Recomendação 11.1 - Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada) |
| Rendesivir | Recomendação 12.1 - Sugerimos não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa) |
| Tocilizumabe | <p>Recomendação 13.1 - Em virtude da falta de evidências do uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estejam em uso de oxigênio suplementar, não é possível fazer uma recomendação (sem recomendação)</p> <p>Recomendação 13.2 - Sugerimos o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em uso de oxigênio suplementar de baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada)</p> <p>Recomendação 13.3 - Sugerimos o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em uso de CNAF ou VNI (recomendação condicional, certeza da evidência moderada)</p> <p>Recomendação 13.4 - Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em VMI ou ECMO (recomendação condicional, certeza da evidência baixa)</p> |

TEV - tromboembolismo venoso; CNAF - cânula nasal de alto fluxo; VNI - ventilação não invasiva; VMI - ventilação mecânica invasiva; Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária; IV - via intravenosa; VO - via oral; ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea.

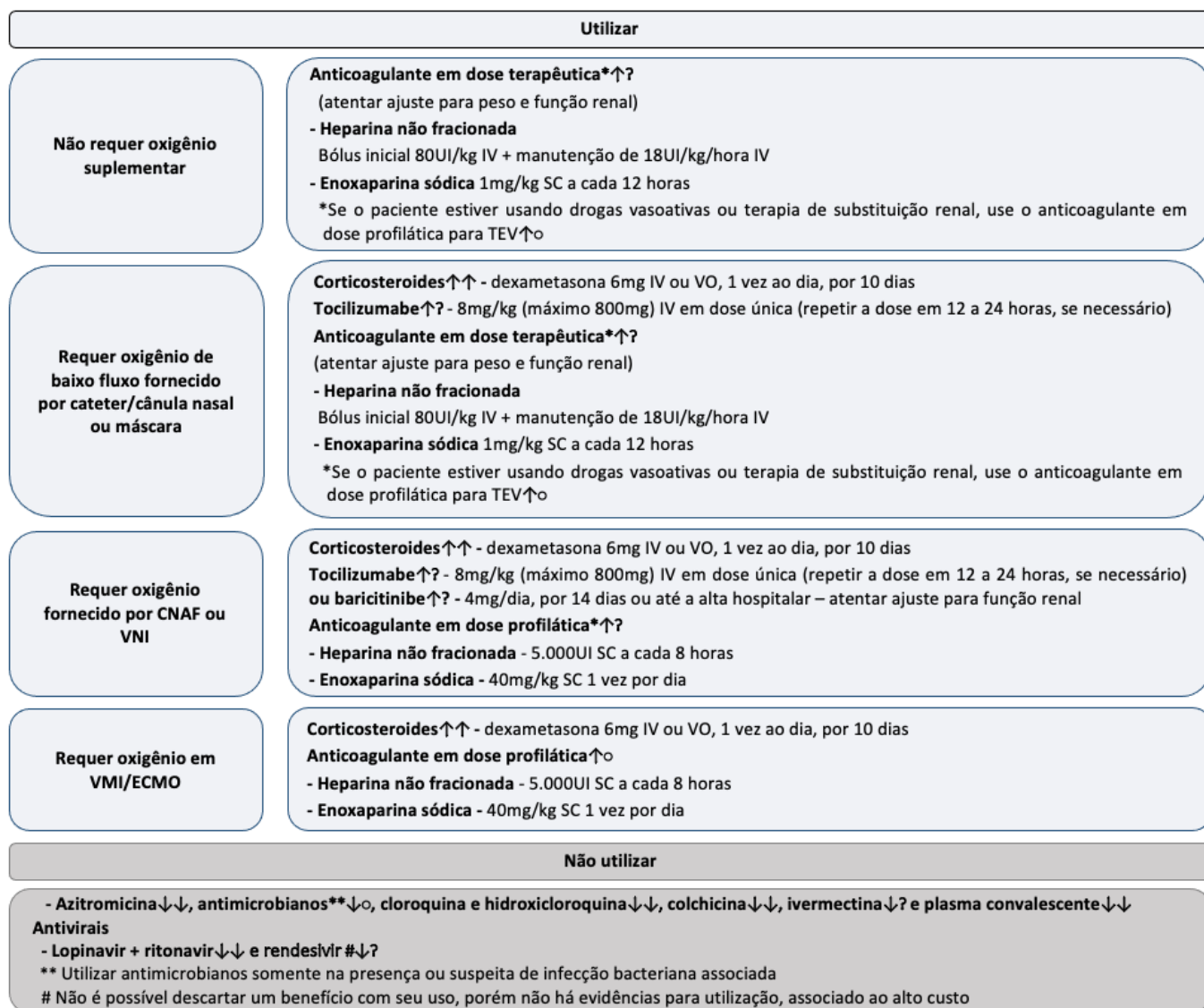


Figura 1 - Recomendações para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19.

IV - intravenoso; SC - subcutâneo; TEV - tromboembolismo venoso; VO - via oral; CNAF - cânula nasal de alto fluxo; VNI - ventilação não invasiva; VMI - ventilação mecânica invasiva; ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea; †† - forte recomendação a favor; †† - forte contraindicação; †? - recomendação condicional a favor; †? - contraindicação condicional; †○ - recomendação não graduada a favor; †○ - contraindicação não graduada.

Recomendação 1.2 – Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes críticos com COVID-19 (em uso de drogas vasoativas ou submetidos à terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Recomendação 1.3 - Sugerimos o uso de heparina ou enoxaparina em doses terapêuticas para 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).

(Essas recomendações foram alteradas na atualização).

Justificativa da recomendação - O painel de especialistas considerou que não há benefício do uso de anticoagulantes em doses intermediárias ou terapêuticas em pacientes graves com COVID-19. Além disso, a anticoagulação está associada a maior risco de eventos hemorrágicos e deve ser evitada nessa população. Há um possível benefício do uso de heparina ou enoxaparina em doses terapêuticas em pacientes não críticos, porém o mesmo efeito não foi observado em relação a anticoagulantes orais (rivaroxabana).

Considerações gerais e de implementação - Em pacientes hospitalizados não críticos com COVID-19 (ou seja, aqueles que não precisam de drogas vasoativas, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), a anticoagulação terapêutica com heparina não fracionada ou enoxaparina pode ser usada conforme o risco individual de sangramento. A rivaroxabana não foi eficaz no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e foi associada a um possível aumento no número de eventos adversos.⁽¹⁹⁾

A profilaxia para TEV deve ser realizada, de preferência, com heparina não fracionada, embora enoxaparina ou

fondaparinux possam ser usados alternativamente. A dosagem sugerida é indicada na tabela 2. A preferência pela heparina não fracionada em relação à enoxaparina baseia-se nos custos mais baixos e na maior disponibilidade daquela na época em que a recomendação foi elaborada; entretanto, a disponibilidade pode variar com o tempo e entre as instituições.

A definição de alternativas preferenciais pode ser personalizada segundo as particularidades de cada instituição. A enoxaparina e o fondaparinux parecem ter resultados semelhantes; entretanto, a enoxaparina tem a vantagem de ter um número maior de estudos e mais experiência de uso. O fondaparinux é recomendado em pacientes com suspeita ou diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina e também pode ser usado preferencialmente em pacientes com trombocitopenia devido a outras etiologias. A profilaxia é contraindicada em pacientes com contagem de plaquetas < 30 mil por mm³.

Não há recomendação de uso habitual de anticoagulantes após a alta da COVID-19. A recomendação de uso de anticoagulantes após a alta deve seguir os mesmos critérios aplicados para pacientes sem COVID-19, seguindo protocolos institucionais, podendo ser usados como apoio instrumentos como o escore de Pádua e o IMPROVE.⁽²⁰⁻²²⁾ A terapia anticoagulante deve ser usada em pacientes com recomendações clínicas específicas (por exemplo, fibrilação atrial e TEV) conforme sua condição basal.

Antimicrobianos

Recomendação 2.1 - Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).

(Esta recomendação não foi alterada.)

Tabela 2 - Dosagens de medicamentos anticoagulantes

| Medicamento | Grupo de pacientes | Dose |
|--------------------------------|---|---|
| Heparina não fracionada | Dose padrão | 5.000UI por via subcutânea a cada 8 horas |
| | IMC > 40kg/m ² | 10.000UI a cada 12 horas |
| | Insuficiência renal (CICr < 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/m ² | 60mg a cada 12 horas |
| | CICr < 3mL/minuto | Não usar |
| Fondaparinux | Dose padrão | 2,5mg 1 vez ao dia |
| | Insuficiência renal (CICr 20 a 30mL/minuto) | 2,5mg a cada 48 horas |
| | Insuficiência renal (CICr < 20mL/minuto) | Não usar |

IMC - índice de massa corporal; CICr - clearance de creatinina.

Justificativa da recomendação - O painel de especialistas determinou que não há fundamentação para o uso habitual de antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana associada, dado que não é comum a coinfeção.⁽²³⁾

Considerações gerais e de implementação - Pacientes com suspeita de sepse na admissão, que não tenham um diagnóstico definitivo da COVID-19, devem ser tratados segundo o protocolo institucional para sepse.

Pacientes com COVID-19 que, na admissão hospitalar, apresentam um possível foco bacteriano de infecção (por exemplo, consolidação radiológica pulmonar, leucocitose na ausência de uso de corticosteroides, secreções purulentas) são possíveis candidatos ao uso empírico de antimicrobianos. O início do uso de antimicrobianos deve basear-se no julgamento clínico, nos fatores de risco do paciente e na epidemiologia local. As culturas bacterianas (cultura de sangue e cultura do local suspeito) devem ser coletadas antes do início do uso de antimicrobianos. A terapia empírica deve basear-se nas diretrizes do serviço local de controle de infecções hospitalares e/ou nos protocolos institucionais de uso de antimicrobianos. Devem-se realizar reavaliações diárias para determinar a necessidade de redução ou suspensão da terapia antimicrobiana. Deve-se manter um alto nível de suspeita de infecções relacionadas à assistência médica, como pneumonia associada à VM, infecção do trato urinário e infecção da corrente sanguínea associada a cateter.

Azitromicina

Recomendação 3.1 - Recomendamos não utilizar azitromicina, associada ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina, em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

(Essa recomendação não foi alterada.)

Justificativa da recomendação - O painel de especialistas considerou que as evidências não mostram benefício do uso de azitromicina em pacientes hospitalizados com COVID-19.⁽²⁴⁻²⁸⁾ Não há recomendação do medicamento em nenhuma das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e de implementação - A azitromicina pode ser usada em casos de infecção bacteriana suspeita ou confirmada, de acordo com as diretrizes do serviço local de controle de infecção hospitalar e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos.

Baricitinibe

Recomendação 4.1 - Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estejam recebendo oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Recomendação 4.2 - Sugerimos não utilizar em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam recebendo oxigênio suplementar de baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Recomendação 4.3 - Sugerimos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em uso de CNAF ou VNI (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

(Essas recomendações não foram incluídas no documento anterior, pois não foi dada prioridade às tecnologias médicas).

Justificativa da recomendação - O painel de especialistas considerou que as evidências mostram o benefício do uso de baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em uso de oxigênio suplementar de alto fluxo ou VNI. As evidências disponíveis sugerem um benefício incerto em pacientes que não precisam de oxigênio suplementar e que estejam em uso de oxigênio suplementar de baixo fluxo, devendo ser priorizado o tocilizumabe. Essas recomendações estão em conformidade com as das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e de implementação - Estudos mostram o possível benefício do uso de baricitinibe em pacientes em VMI ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO); entretanto, o medicamento não foi aprovado pelas autoridades regulatórias brasileiras para uso nessa população, e sua incorporação não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) do Sistema Único de Saúde (SUS).

Na população em uso de oxigênio suplementar com CNAF ou VNI, podem ser usados tocilizumabe ou baricitinibe, pois os medicamentos têm eficácia semelhante. Não há recomendação da combinação de baricitinibe e tocilizumabe.

Em pacientes com insuficiência renal, é necessário ajustar a dose de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). A dose recomendada de baricitinibe em pacientes com TFGe entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² é de 2 mg uma vez ao dia. O uso de baricitinibe é contraindicado em pacientes com TFGe entre 30 e 60 mL/min/1,73 m².

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. O baricitinibe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave para a recomendação da COVID-19 e, portanto, é contraindicado para esses pacientes.

O início ou a interrupção do tratamento com baricitinibe deve ser evitado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos < 500 células/mm³.

Deve-se atentar para a presença de infecções latentes, como tuberculose e infecções parasitárias, nas quais o uso de baricitinibe pode promover a reativação, especialmente em pacientes críticos já em uso de corticosteroides.

Casirivimabe + imdevimabe

Recomendação 5.1 - Durante a atualização, não foi possível emitir recomendação de uso desse tratamento devido à suspensão de autorização de uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Justificativa da recomendação - Na população geral de pacientes hospitalizados, os anticorpos monoclonais não reduzem os eventos clínicos. Entretanto, dois estudos mostraram possível benefício com casirivimabe + imdevimabe em uma análise de subgrupo avaliando pacientes soronegativos (sem anticorpos ou com baixos títulos de anticorpos para COVID-19). Apesar desse possível benefício, considerando a indisponibilidade de testes de anticorpos no SUS e o fato de que os estudos foram desenvolvidos com variantes diferentes das que estavam em circulação na ocasião da recomendação, o painel de especialistas contraindica o uso habitual de anticorpos monoclonais em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Considerações gerais e de implementação - Além do casirivimabe + imdevimabe, outros anticorpos monoclonais estão sendo estudados para uso contra a COVID-19 (bamlanivimabe e etesevimabe); no entanto, eles não têm benefício documentado nessa população e não têm registro de medicamento vigente no Brasil. Incentiva-se a inclusão de pacientes hospitalizados em estudos clínicos que avaliem esses medicamentos.

Cloroquina ou hidroxicloroquina

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

(Essa recomendação não foi alterada.)

Justificativa para a recomendação - O painel de especialistas considerou que as evidências não mostram benefício do uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19.⁽²⁵⁻³¹⁾ Os medicamentos não foram recomendados por nenhuma das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e de implementação - A cloroquina e a hidroxicloroquina não devem ser usadas, independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras). Os pacientes que usam cloroquina ou hidroxicloroquina devido a outras condições de saúde (por exemplo, doenças reumáticas e malária) devem continuar a usá-las.

Colchicina

Recomendação 7.1 - Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

(Essa recomendação não foi alterada.)

Justificativa da recomendação - O painel de especialistas considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, a colchicina não é eficaz no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e, portanto, é contraindicada.⁽³²⁻³⁴⁾

Corticosteroides

Recomendação 8.1 - Recomendamos o uso de 6mg de dexametasona por via intravenosa (IV) ou oral (VO) uma vez ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 e em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Recomendação 8.2 - Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estejam usando oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

(Essa recomendação não foi alterada.)

Justificativa para a recomendação - O painel de especialistas considerou que há um importante benefício obtido com o uso de corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em uso de oxigênio.^(35,36) Além do benefício comprovado, que tem uma certeza da evidência moderada, o medicamento é bem tolerado, amplamente disponível e barato, o que leva a uma recomendação forte a favor de seu uso nessa população. As evidências disponíveis sugerem não haver benefício em pacientes que não necessitam de oxigênio suplementar.

Considerações gerais e de implementação - O medicamento preferencial para uso é a dexametasona, conforme o estudo RECOVERY.⁽³⁵⁾ Alternativamente, se a dexametasona não estiver disponível, a hidrocortisona pode ser usada em dose de 50mg IV a cada 6 horas, ou, então, pode-se usar metilprednisolona em dose de 40mg IV por dia. Essas recomendações levaram em conta que, para a COVID-19, a hidrocortisona e a metilprednisolona foram os corticosteroides mais estudados depois da dexametasona.⁽³⁶⁾ No entanto, é importante ressaltar que a dexametasona é a primeira opção, e a metilprednisolona e a hidrocortisona só devem ser usadas quando a dexametasona não estiver disponível. Outros corticosteroides podem ser usados em doses equivalentes, como a prednisona 40mg VO uma vez ao dia. Os corticosteroides não devem ser usados em pacientes que não precisam de oxigênio suplementar.

O uso de corticosteroides conforme recomendação (em doses baixas, limitadas a 10 dias) pode ser interrompido abruptamente, sem necessidade de desmame gradual. Também não há necessidade de continuar o tratamento após a alta. Os corticosteroides orais devem ser usados somente em pacientes com via enteral patente e podem ser administrados com alimentos. Se não houver certeza quanto à adequação da via enteral (por exemplo, em um paciente

em estado grave), deve-se usar a administração IV sempre que possível. Há incerteza quanto à dose ideal para pacientes em VM. Em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), as evidências sugerem que uma dose mais alta (12mg) parece ser mais benéfica e possa ser considerada como opção.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Assim, podem-se usar doses mais altas, limitadas a 20mg por dia de dexametasona ou 100mg por dia de metilprednisolona. Não há evidência de benefício do uso de pulsoterapia com corticosteroides em pacientes com COVID-19; os efeitos da imunossupressão na progressão da doença não são conhecidos, e espera-se um aumento do risco de infecções associadas.

Pacientes com outras recomendações de corticosteroides (por exemplo, asma exacerbada ou doença pulmonar obstrutiva crônica, uso anterior devido a doenças reumáticas, maturação pulmonar em gestantes) devem recebê-los conforme sua recomendação clínica.

Não é possível recomendar a substituição da dexametasona pela hidrocortisona em pacientes com COVID-19 e choque séptico, pois ambas as alternativas são válidas nas doses estabelecidas; no entanto, as duas não devem ser usadas concomitantemente.

Ivermectina

Recomendação 9.1 - Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

(Essa recomendação não foi alterada).

Justificativa da recomendação - O painel de especialistas considerou que não há estudos que corroborem o uso de ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19, devendo seu uso ser restrito a estudos clínicos.

Lopinavir + ritonavir

Recomendação 10.1 - Recomendamos não utilizar lopinavir + ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

(Essa recomendação não foi alterada).

Justificativa da recomendação - O painel de especialistas considerou que, com base nas evidências disponíveis, o tratamento com lopinavir + ritonavir não é eficaz no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e, portanto, é contraindicado.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

Plasma convalescente

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

(Essa recomendação não foi alterada).

Justificativa da recomendação - O painel de especialistas considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o plasma convalescente não é eficaz no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 e, portanto, é contraindicado.⁽⁴³⁻⁵¹⁾

Rendesivir

Recomendação 12.1 - Sugerimos não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

(Essa recomendação não foi alterada).

Justificativa para a recomendação - Embora não tenha sido observada redução na mortalidade na população em geral, foi observada redução na mortalidade na população que usa oxigênio de baixo fluxo nos estudos SOLIDARITY e ACTT-1.^(52,53) O grupo de estudo considerou que há incertezas sobre a magnitude do benefício no uso de rendesivir; portanto, não há justificativa para seu uso habitual em pacientes hospitalizados com COVID-19.^(52,53) Essas incertezas em relação ao benefício clínico, com o alto custo, justificam a contraindicação condicional do uso de rendesivir neste momento.

Considerações gerais e de implementação - Em um estudo clínico, verificou-se redução no tempo de recuperação dos pacientes que usaram oxigênio de baixo fluxo. Entretanto, há incertezas sobre esse benefício e sua importância clínica, não justificando seu uso habitual mesmo nesse grupo de pacientes.

Embora não tenha sido observada redução da mortalidade na população geral, observou-se redução da mortalidade na população em uso de oxigênio de baixo fluxo no estudo SOLIDARITY (risco relativo - RR 0,87; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,76 - 0,98)⁽⁵²⁾ e no estudo ACTT-1 (RR 0,30; IC95% 0,14 a 0,64).⁽⁵³⁾ Assim, verifica-se a possibilidade de haver pelo menos um benefício marginal do uso de rendesivir, especialmente no grupo de pacientes em uso de oxigênio de baixo fluxo.

O grupo de estudo considerou que, apesar da possibilidade de benefício no grupo em uso de oxigênio de baixo fluxo, há incertezas sobre a magnitude do benefício; portanto, não há justificativa de seu uso habitual em pacientes hospitalizados com COVID-19. Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associadas ao alto custo, e sua não incorporação ao SUS após avaliação da Conitec (portaria 60/2021 da SCTIE e Ministério da Saúde; Relatório de Indicação 655 de agosto/2021) justificam a contraindicação condicional do uso de rendesivir neste momento.

Tocilizumabe

Recomendação 13.1 - Em virtude da falta de evidências do uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com

COVID-19 que não estejam em uso de oxigênio suplementar, não é possível fazer uma recomendação (sem recomendação).

Recomendação 13.2 - Sugerimos o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em uso de oxigênio suplementar de baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Recomendação 13.3 - Sugerimos o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em uso de CNAF ou VNI (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Recomendação 13.4 - Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em VMI ou ECMO (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

(Essas recomendações foram alteradas na atualização).

Justificativa da recomendação - O painel entende que há benefício no uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam em uso de oxigênio suplementar, mas não em VMI ou ECMO.^(54,55)

Considerações gerais e de implementação - Até o momento, os estudos não mostraram um benefício explícito em pacientes que não usam oxigênio ou que usam VMI ou ECMO.⁽⁵⁵⁾ Deve-se atentar à presença de infecções latentes, como tuberculose e infecções parasitárias, para as quais o tocilizumabe pode promover a reativação, especialmente em pacientes críticos que já usam corticosteroides. O tocilizumabe não deve ser usado em pacientes com presença ou suspeita de infecções bacterianas associadas. O tocilizumabe deve ser usado com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser usado em pacientes com neutropenia (< 500 células), trombocitopenia (< 50 mil) ou níveis de aminotransferase cinco vezes acima da faixa normal.

O tocilizumabe deve ser usado em uma dose única de 8mg/kg IV, no máximo 800 mg. Se não houver melhora entre 12 e 24 horas, uma segunda dose deve ser administrada. Doses maiores que 800mg por infusão são contraindicadas em pacientes com COVID-19. Caso seja usado, o tocilizumabe deve ser sempre acompanhado de corticosteroides, e o esquema recomendado é o de dexametasona na dose de 6 mg administrada IV ou VO.

O baricitinibe e o tocilizumabe têm eficácia semelhante na população com CNAF ou VNI e podem ser usados segundo os critérios de escolha de cada instituição de saúde. O tocilizumabe não deve ser associado ao uso de baricitinibe. Se usado, deve ser sempre acompanhado de corticosteroides, sendo recomendado o esquema de 6 mg de dexametasona IV ou VO.⁽⁵⁵⁾ A bula do fabricante indica que não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. Entretanto, em

pacientes com ClCr < 30mL/minuto, a depuração da droga pode ser prejudicada devido ao seu peso molecular, o que exige maior vigilância quanto aos possíveis efeitos adversos.

Em pacientes obesos, a dose máxima de 800mg atingiu a área sob a curva (AUC) desejada e a concentração mínima em todos os estratos de peso, incluindo o mais alto (160kg). No entanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar se há necessidade de doses maiores em pacientes com peso superior a 160kg.⁽⁵⁶⁾

A relação risco-benefício do uso de tocilizumabe deve ser avaliada, especialmente em pacientes que usam oxigênio de baixo fluxo, para os quais o benefício absoluto pode ser limitado, e os riscos podem superar os benefícios.

DISCUSSÃO

Nesta atualização de diretriz, desenvolvida por um painel de especialistas composto de representantes de sociedades médicas e do Ministério da Saúde, foram elaboradas 21 recomendações, incluindo a nova recomendação de baricitinibe para pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de CNAF ou VNI, uma alteração na recomendação de tratamento com tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar ou VNI e uma alteração na recomendação de uso de anticoagulantes em doses profiláticas contra tromboembolismo. A recomendação de tratamento com corticosteroides para pacientes em uso de oxigênio suplementar permanece inalterada em relação à última diretriz.

Durante as epidemias, quando não há tratamentos clínicos com eficácia consolidada, há uma tendência ao uso de medicamentos fundamentados em resultados de estudos pré-clínicos ou observacionais com limitações importantes.⁽¹¹⁾ A experiência das epidemias mostrou que essas intervenções podem ter um benefício muito menor do que o esperado, como foi o caso do oseltamivir durante a epidemia de gripe suína em 2009. Durante a epidemia de Ebola em 2014, várias intervenções foram testadas, incluindo cloroquina, hidroxicloroquina, favipiravir, imunobiológicos e plasma convalescente, sendo que nenhuma delas apresentou comprovação de eficácia ou segurança.⁽⁵⁷⁾ Nessas situações em que o tratamento medicamentoso não se consolida, a prestação de assistência adequada na UTI pode ampliar ao máximo a sobrevida.⁽⁵⁸⁾

A compreensão da infecção por SARS-CoV-2 e seu tratamento evoluiu consideravelmente nos últimos 3 anos como resultado dos esforços colaborativos de vários países e grupos de pesquisa, que desenvolveram estudos clínicos randomizados para avaliar possíveis candidatos ao tratamento da COVID-19. Entre eles, destacam-se os estudos *Recovery*, *REMAP-CAP*, *Solidarity* e o Coalizão, no Brasil. Como

resultado dessas iniciativas, foram identificados alguns tratamentos com possibilidades de benefício, como os corticosteroides, o tocilizumabe e baricitinibe.^(35,55) Além disso, para promover um tratamento seguro e comprovadamente eficaz à população e para promover a alocação racional de recursos, foram descartadas várias terapias ineficazes, como azitromicina, cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, ivermectina, lopinavir + ritonavir e plasma convalescente. Embora algum benefício marginal possa ser obtido com o uso de rendesivir, seu alto custo não justifica seu uso habitual.

Em relação aos custos, em termos de saúde pública, é importante observar que, em um cenário epidêmico, a alocação de recursos deve priorizar intervenções com maior certeza de benefício, como o uso de equipamentos de proteção individual, vacinas, intervenções para o suporte ventilatório dos pacientes e terapias farmacológicas com eficácia comprovada. O tratamento dos pacientes deve ser incentivado por meio de protocolos de pesquisa com desenho adequado e possibilidade de responder às necessidades da sociedade.

Além das evidências disponíveis na literatura científica, as recomendações contidas nas presentes diretrizes atualizadas consideraram aspectos relevantes no contexto brasileiro, como a disponibilidade de medicamentos no país (seja por fatores regulatórios ou de acessibilidade), a aceitabilidade das intervenções pelos pacientes e profissionais de saúde e os custos associados ao seu uso. Assim, essas recomendações são aplicáveis tanto ao SUS quanto aos serviços de saúde suplementar. Além disso, a maioria das recomendações deste documento atualizado está em conformidade com as abordagens terapêuticas recomendadas até o momento pelas principais organizações e sociedades internacionais, como a OMS, NICE, NIH, IDSA e SCCM.^(5,10,13,14)

O presente documento consiste em um posicionamento conjunto de sete sociedades médicas, dada a necessidade de desenvolver recomendações atualizadas de forma abrangente e contextualizá-las dentro de diferentes especialidades diante da fragilidade das evidências disponíveis e da relevância do tema. Apesar das alterações nas recomendações de uso de anticoagulantes e tocilizumabe, da inclusão da recomendação de uso de baricitinibe e da exclusão da recomendação de uso de casirivimabe + imdevimabe, permanece inalterada a maioria das recomendações da primeira versão dessa diretriz. Isso sugere uma possível consolidação das diretrizes para o tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19. Com essas recomendações, esperamos fornecer orientação nacional para a prática clínica relacionada ao tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19, com o objetivo de promover o tratamento adequado e reduzir a variabilidade nos procedimentos aplicados.

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

1. 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 [cited 2023 Sep 2]. Available from: [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))
2. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Geneva: WHO; 2020. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://covid19.who.int/>
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Painel Coronavírus. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Brasil:Ministério da Saúde; 2023 [citado 2023 Set 2]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
5. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. Geneva:WHO; 2023 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>
6. Falavigna M, Stein C, Amaral JL, Azevedo LC, Belli KC, Colpani V, et al. Brazilian Guidelines for the pharmacological treatment of patients hospitalized with COVID-19: Joint guideline of Associação Brasileira de Medicina de Emergência, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;34(1):1-12.
7. Barbosa AN, Chebabo A, Starling C, Pérez C, Cunha CA, Luna Dd, et al. Pan-American Guidelines for the Treatment of SARS-CoV-2/COVID-19: a joint evidence-based guideline of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI) and the Pan-American Association of Infectious Diseases (API). *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;22(1):67.
8. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://covid19.recmap.org>
9. Lotfi T, Stevens A, Akl EA, Falavigna M, Kredt 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.
10. National Clinical Evidence Taskforce COVID-19. Caring for people with COVID-19. Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines 2022. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://clinicalevidence.net.au/covid-19/>
11. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*; 2022. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
12. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, 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 Tisiologia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(2):166-96.

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. 2022 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>
14. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. 2022 [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
15. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Möller 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):e219-34.
16. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J.* 2022;60(2):2200803.
17. Cuker A, Tseng EK, Schunemann HJ, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: March 2022 update on the use of anticoagulation in critically ill patients. *Blood Adv.* 2022;6(17):4975-82.
18. Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F, et al. 2021 update of the EULAR points to consider on the use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):34-40.
19. Lopes RD, De Barros E Silva PG, Furtado RH, Macedo AV, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, de Aveiro 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, Melo 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.
20. 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.
21. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, Zotz RB, Bergmann JF, Tapson V, Froehlich JB, Monreal M, Merli GJ, Pavanello R, Turpie AG, 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirth 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.
27. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Roi-Bar-Cohen, Barbhayya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *medRxiv. Nat Med.* 2020;26(6):808-9.
28. 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.
29. 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 (New York, NY).* 2020;1(1):114-27.e3.
30. 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.
31. 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.
32. Devereux 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, Olympos CD, Tsagalou E, Migdalis I, Gerakari S, Angelidis C, Alexopoulos D, Davlouros P, Pahalas G, Kanonidis I, Katritsis D, Kolettis T, Manolis AS, Michalis L, Naka KK, Pyrgakis VN, Toutouzias KP, Triposkiadis F, Tsioufias K, Vavouranakis E, Martínez-Dolz L, Reimers B, Stefanini GG, Cleman M, Goudevenos J, Tsioufias 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.
33. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1419-26.
34. Lopes MI, Borjorno 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.
35. 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.
36. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) 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.
37. COVID STEROID 2 Trial Group; Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BK, Saseedharan S, Benfield T, Wahlin RR, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA.* 2021;326(18):1807-17.
38. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BK, Cronhjort M, Wahlin RR, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(1):45-55.
39. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MV, Baldassare FP, Costa EL, Moura RA, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Rigby C, Amendola GP, Roepke RM, Freitas DH, Forte DN, Freitas FG, Fernandes CC, Melo LM, Junior CF, 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.

40. 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.* 2020;384(6):497-511.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Gharbharan A, Jordans CC, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FP, et al. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):3189.
45. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, AlZamrooni 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.
46. Avendaño-Solá C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, Malo de Molina R, Torres F, Fernández-Cruz A, Calderón-Parra J, Payares-Herrera C, Díaz de Santiago A, Romera-Martínez I, Pintos I, Lora-Tamayo J, Mancheño-Losa M, Paciello ML, Martínez-González AL, Vidán-Estévez J, Nuñez-Orantos MJ, Saez-Serrano MI, Porras-Leal ML, Jarilla-Fernández MC, Villares P, de Oteyza JP, Ramos-Garrido A, Blanco L, Madrigal-Sánchez ME, Rubio-Batlles M, Velasco-Iglesias A, Paño-Pardo JR, Moreno-Chulilla JA, Muñoz-Díaz E, Casas-Flecha I, Pérez-Olmeda M, García-Pérez J, Alcamí J, Bueno JL, Duarte RF; ConPlas-19 Study Group. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest.* 2021;131(20):e152740.
47. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, Esteban I, Caballero MT, Wood C, Berrueta M, Rondan A, Lescano G, Cruz P, Ritou Y, Fernández Viña V, Álvarez Paggi D, Esperante S, Ferreti A, Ofman G, Ciganda Á, Rodríguez R, Lantos J, Valentini R, Itcovici N, Hintze A, Oyarvide ML, Etchegaray C, Neira A, Name I, Alfonso J, López Castelo R, Caruso G, Rapelius S, Alvez F, Etchenique F, Dimase F, Alvarez D, Aranda SS, Sánchez Yanotti C, De Luca J, Jares Baglivo S, Laudanno S, Nowogrodzki F, Larrea R, Silveyra M, Leberzstein G, Debonis A, Molinos J, González M, Perez E, Kreplak N, Pastor Argüello S, Gibbons L, Althabe F, Bergel E, Polack FP; Fundación INFANT–COVID-19 Group. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med.* 2021;384(7):610-8.
48. 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.
49. 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.
50. Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, Savoy N, Giunta DH, Pérez LG, Sánchez MD, Gamarnik AV, Ojeda DS, Santoro DM, Camino PJ, Antelo S, Rainero K, Vidiella GP, Miyazaki EA, Cornistein W, Trabadelo OA, Ross FM, Spotti M, Funtowicz G, Scordo WE, Losso MH, Ferniot I, Pardo PE, Rodríguez E, Rucci P, Pasquali J, Fuentes NA, Esperatti M, Speroni GA, Nannini EC, Matteaccio A, Michelangelo HG, Follmann D, Lane HC, Belloso WH; PlasmAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(7):619-29.
51. 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.
52. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet.* 2022;399(10339):1941-53.
53. 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.
54. Gordon AC, Angus DC, Derde LP. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. Reply. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1147-9.
55. 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.
56. Barletta JF, Erstad BL. Drug dosing in hospitalized obese patients with COVID-19. *Crit Care.* 2022;26(1):60.
57. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA.* 2020;323(19):1897-8.
58. Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, Liddell AM, Wolf T, Vetter P, Schmiedel S, Grünewald T, Jacobs M, Arribas JR, Evans L, Hewlett AL, Brantsaeter AB, Ippolito G, Rapp C, Hoepelman AI, Gutman J; Working Group of the U.S.–European Clinical Network on Clinical Management of Ebola Virus Disease Patients in the U.S. and Europe. Clinical management of ebola virus disease in the United States and Europe. *N Engl J Med.* 2016;374(7):636-46.